

## 指南或共识

## 静脉注射用免疫球蛋白在血液系统疾病中应用的专家共识

中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会血液学组, 广东省预防医学会血液肿瘤防治专业委员会, 中国感染免疫与微生态研究转化协作组

**摘要:** 静脉注射用免疫球蛋白目前已广泛应用于临床, 尤其在血液系统疾病(如血液肿瘤化疗、细胞免疫治疗及造血干细胞移植)、免疫系统疾病等方面的应用也越来越普遍, 目前国内外尚无静脉注射用免疫球蛋白在血液系统疾病中应用的临床指南或共识。中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会血液学组、广东省预防医学会血液肿瘤防治专业委员会和中国感染免疫与微生态研究转化协作组组织有关专家共同讨论, 提出《静脉注射用免疫球蛋白在血液系统疾病中应用的专家共识》, 该共识基于血液系统疾病静脉注射用免疫球蛋白应用的国内外研究进展而制订, 可为静脉注射用免疫球蛋白在血液系统疾病中的规范化使用提供依据。

**关键词:** 静脉注射用免疫球蛋白; 临床应用; 血液系统疾病; 嵌合抗原受体 T 细胞; 造血干细胞移植; 专家共识

中图分类号: R55

文献标识码: A

文章编号: 1672-2981(2024)03-0553-09

doi:10.7539/j.issn.1672-2981.2024.03.001

静脉注射用免疫球蛋白(intravenous immunoglobulin, IVIG)是一种从健康供者血浆中获得的血液制品, 主要含有 98% 的免疫球蛋白 G (immunoglobulin G, IgG)、少量免疫球蛋白 A (immunoglobulin A, IgA) 和免疫球蛋白 M (immunoglobulin M, IgM), IgG 有 4 个亚型, 即 IgG1、IgG2、IgG3、IgG4, 主要为 IgG1, 占 55%~70%。IVIG 具有非特异性抗炎和免疫调节作用, 在 20 世纪 80 年代初首次被引入, 用于治疗原发性体液免疫缺陷<sup>[1]</sup>。目前 IVIG 已广泛应用于临床, 如免疫缺陷病、特发性血小板减少性紫癜、川崎病和神经系统疾病(包括吉兰-巴雷综合征、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病、重症肌无力、多发性肌炎、多发性硬化症和自身免疫性脑炎)的治疗<sup>[2-3]</sup>, 其在恶性血液肿瘤化疗、靶向治疗、细胞免疫治疗及造血干细胞移植中的应用也越来越普遍<sup>[4-5]</sup>, 但国内外尚无 IVIG 应用于血液系统疾病中的临床指南或共识。为进一步提高 IVIG 在血液系统疾病中的规范应用, 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会血液学组、广东省预防医学会血液肿瘤防治专业委员会和中国感染免疫与微生态研究转化协作组组织包括血液学(含造血干细胞移植专业)、感染科、重症医学科、药理学部等专业的专家组成一个多学科会诊(multiple

disciplinary team, MDT) 指导委员会共同讨论, 综合国内外相关研究现状, 主要参考近 10 年公开发表的中英文文献, 共同研讨制订了 IVIG 在血液系统疾病中应用的专家共识。

本共识制订流程包括三个环节: 筛选共识主题、形成临床问题、形成推荐内容和强度, 共识主题基于血液系统疾病 IVIG 应用的国内外研究进展而制订, 形成推荐意见为 IVIG 在血液系统疾病规范化使用提供依据。共识使用 GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) 评价系统<sup>[6]</sup>, 根据 GRADE 证据分级将证据质量评为高(A)、中(B)、低(C)或极低(D)。根据 GRADE 证据 MDT 小组将建议的强度评为强或有条件(支持或反对利益干预), 如果关键结局中证据的总体质量非常低, 则不推荐, 最终 MDT 全体专家进行投票并达成共识。治疗指南中证据推荐强度及证据水平标准: A 级(多个临床随机对照试验的 meta 分析或系统评价; 多个临床随机对照试验或 1 个样本量足够的临床随机对照试验); B 级(至少一个较高质量的临床随机对照试验); C 级(虽未随机但设计良好的对照试验; 或设计良好的队列研究或病例对照研究); D 级(无同期对照的系

\* 通信作者: 郭智, email: guozhi77@126.com

列病例分析或专家共识)。I 级(基于 A 级证据或专家高度一致的共识,如不能做临床随机对照试验的情况);II 级(基于 B 级证据和专家共识);III 级(基于 C 级证据和专家共识);IV 级(基于 D 级证据和专家共识)。

## 1 IVIG 概述

### 1.1 IVIG 的作用机制

IVIG 的作用机制尚不完全清楚,IVIG 具有多种免疫调节作用。目前提出的关于 IVIG 的作用机制主要有:① IgG 的 Fc 片段能特异性地与一些免疫效应细胞结合,封闭单核巨噬细胞 Fc 受体,抑制抗体依赖细胞介导的细胞毒性;② IVIG 通过与抗原结合 F(ab)2 部分发挥免疫替代作用,IVIG 中的多种特异性抗体既可直接封闭机体抗原的作用位点,使致病性抗体滴度下降,又可与机体抗原结合形成抗原抗体复合物被吞噬细胞吞噬;③ IVIG 具有广谱抗正常人蛋白和抗独特性抗体的作用,可通过抢占自身抗体的作用位点,加速清除和中和循环中的自身抗体;④ 抗炎作用:IVIG 可通过调节多种细胞因子的分泌,抑制促炎性细胞因子的产生,从而达到抗炎作用。此外,IVIG 还可能通过补体抑制、阻断 Fas 配体介导的细胞凋亡等其他多种作用机制发挥潜在的抗炎作用,且这些机制并非相互排斥而是相互协同作用;⑤ 清除致病微生物:IVIG 中含有多种抗细菌毒素抗体,中和细菌毒素含有的超抗原,可清除体内持续存在的病毒、细菌毒素等致病微生物<sup>[7]</sup>。

### 1.2 不良反应

IVIG 引起感染性并发症的风险极低,是因为对输入血浆的供者筛查和传染病检测的要求非常严格。此外,IVIG 制造过程本身包括至少 1 个、通常是 2 个病毒灭活或去除步骤,以防止在筛查过程中出现传染性病原体。然而,IVIG 是一种由大量人血浆制成的产品,仍存在传染病传播的风险<sup>[8]</sup>。关于 IVIG 相关不良反应的前瞻性数据报道较少,IVIG 的总体不良反应发生率在 3%~15%,这些不良反应通常是自限性的,常见不良反应为头痛、发热、皮疹等,通常为轻至中度的不良反应,一般可以通过降低 IVIG 的输液速度来减轻或避免。IVIG 禁忌人群包括对人免疫球蛋白过敏或有其他严重过敏史者,以及有抗 IgA 抗体选择性 IgA 缺乏者。严重不良反应为严重过敏反应、急性肾衰竭、血栓栓塞事件和无菌性脑膜炎。IVIG 相关的严重不良反应可能影响肾

脏、心血管、中枢神经系统、皮肤和血液系统。其中使用免疫球蛋白可导致血栓形成,风险因素包括高龄、长期卧床、血液高凝状态、有静脉或动脉血栓形成病史、使用雌激素、中心静脉导管留置、高粘血症以及心血管风险因素<sup>[9]</sup>。应对有血栓形成事件已知危险因素的患者及对有高粘血症风险患者的血液黏度进行基线评估。有血栓形成风险的患者应给予小剂量和最小滴速,用药前应确保患者进行适当的补水<sup>[9]</sup>。鉴于其缺乏潜在不良事件的严重性和发生率的数据,本共识认为临床医师应限制 IVIG 的处方,只有在证据充分的情况下才使用。此外,每个品牌的 IVIG 因制备方案不同,可能有独特的耐受性和安全性。

## 2 血液系统疾病临床应用

根据 IVIG 的作用机制,其在血液系统疾病临床应用可分为免疫调节及抗炎、免疫替代和抗感染两大部分。

### 2.1 免疫调节及抗炎作用

**2.1.1 免疫性血小板减少症 (immune thrombocytopenia, ITP)** 最早发现大剂量 IVIG 在治疗原发 ITP 有确切疗效<sup>[10]</sup>,ITP 是一种自身免疫性疾病,其主要是由于患者对自身血小板抗原免疫耐受,通过体液免疫和细胞免疫使血小板遭到自身免疫系统的过度破坏,血小板生成受到抑制,导致外周血中血小板计数减少。国内外治疗指南均提到一线首选糖皮质激素和 IVIG 治疗 ITP<sup>[11-12]</sup>。ITP 是第一个使用 IVIG 治疗的自身免疫性疾病,疗效同类固醇激素<sup>[13]</sup>。在活动性出血情况下,IVIG 可诱导血小板计数快速回升,迅速止血,1~3 d 开始反应,高峰持续 2~7 d<sup>[14]</sup>。不同中心采用的 IVIG 剂量和疗程不同。一项 meta 分析显示,低剂量 IVIG (总量 < 2 g·kg<sup>-1</sup>) 对比大剂量 IVIG (总量 > 2 g·kg<sup>-1</sup>) 治疗急性 ITP,两组在临床疗效及发展成慢性 ITP 等方面无显著差异,且低剂量 IVIG 不良反应花费少<sup>[15]</sup>。美国血液学会指南小组建议以单剂量 IVIG 0.8~1 g·kg<sup>-1</sup> 或短程糖皮质激素作为 ITP 的一线治疗方案,为了迅速提升血小板水平,两者可联用<sup>[16]</sup>。

**共识 1:** 对需要治疗的急性 ITP 成人患者,推荐一线治疗方案为单剂量 IVIG 0.8~1.0 g·kg<sup>-1</sup> 或常规剂量 0.4 g/(kg·d) × (3~5) d; 对于出血患者紧急治疗,推荐糖皮质激素联合 IVIG 1 g/(kg·d) × 2 d (I 级推荐)。

**2.1.2 噬血细胞综合征 (hemophagocytic syndrome, HPS)** HPS 又称噬血细胞性淋巴组织细

胞增多症 (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), 是一种原发性或继发性免疫功能异常引起的过度炎症反应综合征, 主要由淋巴细胞、单核细胞和巨噬细胞系统异常激活、增殖, 分泌大量炎性细胞因子, 引起的一系列炎症反应。根据病因不同, HPS 可分为原发性和继发性, 继发性 HPS 原因多见于感染、恶性肿瘤、自身免疫性疾病, 临床表现以持续性发热、肝脾肿大、全血细胞减少以及骨髓、肝、脾、淋巴结组织发现噬血现象为主要特征, HLH-1994 方案适合于各种类型 HPS 的一线诱导治疗, 诱导治疗包括依托泊苷和地塞米松<sup>[17]</sup>。应用 IVIG 可通过多种炎症机制抑制巨噬细胞的活性和减轻组织细胞的损伤, 目前认为可作为 HPS 的辅助治疗, 尤其是感染相关的 HPS 早期, 部分患者对 IVIG 单药反应良好, 采用 IVIG 治疗可避免相关药物的不良反应, 治疗指南均提到 HPS 患者感染支持治疗原则和造血干细胞移植标准相类似来补充 IVIG<sup>[18]</sup>。

**共识 2:** 对于 HPS 合并感染支持治疗或者中性粒细胞减少预防感染可每周补充 IVIG 0.4 g · kg<sup>-1</sup> (I 级推荐)。

**2.1.3 血栓性血小板减少性紫癜 (thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP)** TTP 是一种严重的弥散性血栓性微血管病, 以微血管病性溶血性贫血、血小板聚集消耗性减少以及微血栓形成造成器官损害 (如肾脏、中枢神经系统等) 为特征。TTP 的发病机制主要与血管性血友病因子裂解酶 (ADAMTS13) 活性缺乏、血管内皮细胞血管性血友病因子 (VWF) 异常释放、补体异常活化、血小板异常活化等因素有关, 导致微血管内血栓形成、微血管病性溶血, 进而引起相应器官缺血、缺氧及功能障碍, 引起临床症状, TTP 五联征即血小板减少性紫癜、微血管病性溶血、中枢神经系统症状、发热以及肾脏损害, 多数 TTP 患者起病急骤, 病情凶险, 如不治疗, 死亡率高达 90%。大剂量 IVIG 可以通过抑制血小板聚集及脾脏对血小板和红细胞的破坏作用, 从而对部分血浆置换无效患者发挥作用<sup>[19-20]</sup>。

**共识 3:** 复发难治性及多次复发 TTP 患者推荐大剂量 IVIG 治疗, IVIG 1.0 g / (kg · d) × 2 d 或常规剂量 0.4 g / (kg · d) × 5 d, 必要时可重复给药, 治疗效果不及血浆置换 (II 级推荐)。

**2.1.4 获得性血友病 A (acquired hemophilia A, AHA)** AHA 是指由于体内产生抑制因子 VIII (FVIII) 的特异性自身抗体导致 FVIII 活性 (FVIII: C)

降低的获得性出血性疾病。AHA 虽然常有危及生命的严重出血, 诊断正确、治疗及时可达到有效的止血效果, 治疗原则包括去除诱因及治疗原发病、及时治疗及预防出血和尽早开始免疫抑制治疗以清除 FVIII 抑制物, 治疗方案的确定取决于出血的严重程度和抗体特性<sup>[21-22]</sup>。

**共识 4:** 对于免疫抑制方案无反应的 AHA 患者, 推荐给予 IVIG 1.0 g / (kg · d) × 2 d 或 0.4 g / (kg · d) × 5 d。IVIG 在 AHA 中疗效不佳, 因此不推荐以清除抗体为目的使用 IVIG (II 级推荐)。

**2.1.5 自身免疫性溶血性贫血 (autoimmune hemolytic anemia, AIHA)** AIHA 系体内免疫功能调节紊乱, 产生自身抗体和 (或) 补体吸附于红细胞表面, 通过抗原抗体反应加速红细胞破坏而引起的一种溶血性贫血。自身抗体的产生涉及免疫系统的多个环节, 如内源性红细胞和外源性 / 环境抗原的交叉反应, 感染、恶性肿瘤等后天因素, 自身抗原结构改变抗原呈递失调从而产生自身抗体, B 细胞和 T 细胞功能障碍等。AIHA 根据抗体作用于红细胞膜所需的最适温度可分为温抗体型和冷抗体型, IgG 介导的温抗体型最常见, AIHA 一线治疗包括糖皮质激素或糖皮质激素联合利妥昔单抗, 糖皮质激素治疗无效、复发、不耐受和依赖的患者都可以进行二线治疗, 首选方案是利妥昔单抗, 三线治疗有脾切除和环孢素 A、西罗莫司、硫唑嘌呤等免疫抑制剂。在普通变异型免疫缺陷病相关温抗体型继发性 AIHA, 患者应用糖皮质激素、免疫抑制剂或利妥昔单抗后容易发生严重感染, 甚至危及生命, 治疗过程中推荐给予 IVIG 以升高免疫球蛋白水平<sup>[23-24]</sup>。

**共识 5:** 大剂量 IVIG 可用于危及生命的溶血或其他治疗无效的溶血, 推荐仅在严重或快速溶血时, 给予大剂量激素联合 IVIG 1.0 g / (kg · d) × 2 d 或 0.4 g / (kg · d) × 5 d 挽救治疗 (I 级推荐)。

**2.1.6 移植物抗宿主病 (graft-versus-host disease, GVHD)** 在移植相关的死亡病例中, 50% 以上直接或间接与 GVHD 相关, 需要寻找有效的 GVHD 防治方法。GVHD 往往与移植后患者免疫功能重建延迟密切相关, 促进免疫重建的形成是解决异基因造血干细胞移植 (allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT) 后并发症的根本途径。诱导免疫耐受是指移植后受体在不需要免疫抑制剂的情况下, 对感染有抵抗力又不会出现排斥反应, 移植物能长期保持稳定功能<sup>[25]</sup>。近年的研究热点提到肠道菌群在机体

抗肿瘤免疫反应的作用（包括在化疗和 allo-HSCT 中的作用）已受到越来越多的关注。肠腔共生的微生物即肠道菌群在 GVHD 的病理生理过程中发挥重要作用，肠道菌群变化可能决定了 GVHD 的严重程度，移植改变了肠道菌群的组成从而发生菌群失调，肠道微生物易穿透受损的肠黏膜，引起异常免疫反应，活化了 T 淋巴细胞，促进炎症介质释放，造成胃肠黏膜屏障受损，从而损伤胃肠道等靶器官<sup>[26-27]</sup>。基于 IVIG 的免疫调节作用，一项针对 allo-HSCT 患者的大型随机对照研究，比较了移植前 - 7 d 至移植后 + 90 d 每周给予 IVIG  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，随后第 90 ~ 360 日每月给予 IVIG  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，多变量分析显示，与 IVIG 接受者相比，对照组发生急性 GVHD > 2 级的风险增加 (RR 1.63,  $P < 0.0056$ )<sup>[28]</sup>。在另一项研究中，超过 600 名受试者随机接受  $0.1 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ 、 $0.25 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  或  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  的 IVIG，每周一次直至移植后第 90 日，然后每月一次直至移植后 1 年，研究显示人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 相合无关供者组和接受最高剂量 IVIG 受试者的急性 GVHD 发生率最低<sup>[29]</sup>。

**共识 6:** 推荐在配型不合 allo-HSCT 时，针对 GVHD 高危人群，移植前 - 7 d 至移植后 + 90 d 每周给予 IVIG  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，移植后第 90 日至移植后 1 年每月给予 IVIG  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (II 级推荐)。

## 2.2 免疫替代和抗感染

**2.2.1 嵌合抗原受体 T 细胞免疫治疗 (chimeric antigen receptor T-cell, CAR-T)** CAR-T 是通过基因工程将针对肿瘤抗原的单链可变区与共刺激分子的基因片段整合至 T 细胞基因组并在 T 细胞上表达，特异识别肿瘤抗原并启动下游信号通路，使 CAR-T 细胞增殖、活化，发挥靶向肿瘤杀伤效应，CAR-T 用于难治 / 复发急性 B 淋巴细胞白血病的常见靶点为 CD19 和 CD22<sup>[30]</sup>。CAR-T 细胞产品在治疗复发难治 B 细胞肿瘤中取得了较好的疗效，主要靶点为 CD19，适应证主要包括弥漫大 B 细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、滤泡淋巴瘤等<sup>[31]</sup>。CAR-T 治疗复发难治性多发性骨髓瘤以 B 细胞成熟抗原 (B cell maturation antigen, BCMA) 为首个靶点，CS1、GPC5D、CD38、CD138 等许多其他靶点也已进入临床试验<sup>[32]</sup>。回输 CAR-T 前的预处理化疗方案会引起淋巴细胞衰竭，CAR-T 回输后靶向杀伤肿瘤细胞的同时，也会破坏正常 B 淋巴细胞，导致 B 淋巴细胞免疫功能缺陷和低丙种球蛋白血症 (hypogammaglobulinemia, HG)<sup>[33]</sup>，以上及其

他因素引起 CAR-T 治疗后感染风险明显增加，多数接受 CAR-T 治疗的患者都有不同程度的 HG 或 B 淋巴细胞缺陷<sup>[34]</sup>。多发性骨髓瘤患者接受 BCMA CAR-T 治疗后，76% 的患者出现了 HG，增加了感染风险<sup>[35]</sup>。一项研究急性淋巴细胞白血病患者回输 CAR-T 后 28 d 内的感染的发生率为 40%<sup>[36]</sup>，另一项 BCMA CAR-T 治疗多发性骨髓瘤的临床试验中感染发生率为 42% ~ 69%<sup>[37]</sup>。国内专家共识认为预防性静脉注射丙种球蛋白是接受 CAR-T 治疗的患者的常规辅助治疗，美国国立综合癌症网络 (National Comprehensive Cancer Network, NCCN) 指南建议接受 CAR-T 的患者需要定期注射丙种球蛋白。欧洲血液和骨髓移植学会及美国血液和骨髓移植学会建议 CAR-T 治疗后的 IVIG 替代治疗遵循 X- 连锁无丙种球蛋白血症原则<sup>[37]</sup>。

**共识 7:** CAR-T 治疗后定期复查 B 淋巴细胞数量和免疫球蛋白水平，每月至少一次 IVIG 输注，每次  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，直到免疫球蛋白和 B 淋巴细胞恢复到正常范围或 CAR-T 治疗后 6 个月 (I 级推荐)。

**共识 8:** CAR-T 治疗后血清 IgG  $< 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  且严重或反复感染的患者，应继续每月至少一次 IVIG 输注，每次  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ，直到危险因素消除；若血清 IgG  $4 \sim 6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，治疗后仍存在严重或反复感染，同样需要每月至少一次 IVIG 输注，每次  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ；对于血清 IgG  $> 6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ，且并发感染者，建议进一步评估各型免疫球蛋白水平 (IgG、IgA 及 IgM) 和 B 淋巴细胞数量 (I 级推荐)。

### 2.2.2 急性白血病化疗 (acute leukemia, AL)

强化疗是 AL 患者缓解病情和延长生存时间的主要手段，随着化疗方案的不断改进以及化疗强度的提高，AL 预后已有显著改善，但受到化疗后粒细胞严重缺乏、免疫抑制剂和糖皮质激素的使用等各种因素影响，患者极易发生感染，从而影响治疗效果，加重经济负担，严重时还会威胁患者的生命安全。因此，AL 化疗后预防及积极控制感染的发生是极为重要的<sup>[38]</sup>。尽管在接受化疗的 AL 患者中发现 B 淋巴细胞受损、免疫球蛋白水平降低，但输注 IVIG 尚未被广泛系统地用于 AL 患者的相关感染预防或治疗，可能是多数感染归因于疾病和 / 或化疗相关的中性粒细胞减少，对获得缓解和完成治疗的患者，免疫功能缺陷可能在完成治疗后还会持续 6 ~ 12 个月。AL 化疗后出现中性粒细胞减少时，中性粒细胞介导的炎症反应不明显，严重中性粒细胞减少最常发生在

造血干细胞移植、AL 初次诱导化疗、大剂量化疗巩固阶段, 必须及早识别中性粒细胞减少性发热并及时开始经验性全身性抗微生物药物治疗, 以避免脓毒症综合征及死亡, 在抗感染治疗的同时输注 IVIG 十分重要<sup>[39]</sup>。

**共识 9:** 建议对 AL 患者输注 IVIG 的益处和风险进行个体化评估, 在权衡与治疗相关的风险和成本后, 建议每月至少一次 IVIG 输注, 每次  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 目标血清 IgG  $4 \sim 6 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ; 有突破性感染时, 目标血清 IgG  $> 6 \sim 8 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 同时应监测血清 IgG 水平、特异性抗体滴度和感染情况, 以指导 IVIG 治疗周期 (II 级推荐)。

此外, AL 强化疗也会造成严重的骨髓抑制, 化疗后需要反复输血治疗, 反复输血易合并输血不良反应, 还有部分患者反复输注血小板可发生血小板无效输注, 其主要原因是同种免疫反应, 与抗人类白细胞抗原的特异性抗体有关, AL 还会引起患者 ABO 血型抗原减弱, 影响到临床配血, 增加因血型不合而发生溶血反应的风险, 严重时甚至导致患者死亡。应用 IVIG 可以封闭单核-巨噬细胞的 Fc 受体, 使自身抗体介导的组织细胞的破坏减少, 减少输血不良反应, 提高输血治疗的安全性。

**共识 10:** 针对反复输注血小板无效、输血不良反应明显的 AL 患者, 可推荐输血前使用 IVIG, 每次  $0.2 \sim 0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (II 级推荐)。

**2.2.3 多发性骨髓瘤 (multiple myeloma, MM) 治疗** 由于疾病、治疗和宿主相关因素的累积效应, 感染因素仍是多发性 MM 患者发病和死亡的主要原因, 疾病相关的浆细胞异常、抗肿瘤治疗的影响、发病年龄大和疾病相关并发症 (如肾衰竭) 等因素, 都会导致 MM 患者的感染易感性增加, 因此在 MM 治疗过程中预防感染至关重要, 最佳预防策略包括抗菌药物预防、感染控制措施以及 IVIG 输注<sup>[40]</sup>。NCCN 指南提到 MM 患者感染风险与以下治疗增加有关: 自体造血干细胞移植、双特异性抗体、CAR-T 治疗、细胞毒类化疗药、蛋白酶体抑制剂、CD38 单抗、糖皮质激素等, 另外 HG 是 MM 化疗的一种靶外肿瘤毒性, 是感染风险增加的重要驱动因素<sup>[37]</sup>。MajesTEC-1 研究中 75% 的接受双特异性抗体治疗的患者出现了 HG<sup>[41]</sup>。早期一项研究对 3000 名 MM 患者进行回顾性分析, 结果显示 60 d 内有 10% 的患者死亡, 其中 45% 死于感染<sup>[42]</sup>。一项研究显示接受 IVIG 预防治疗的 MM 患者严重感染的例数少

于对照组, 在接受 BCMA 双特异性抗体治疗的 MM 患者中, 预防性使用 IVIG 可将严重感染的风险降低 90%<sup>[43]</sup>。因此, 每月输注 IVIG  $0.4 \sim 0.6 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 持续 6 ~ 12 个月可使 MM 患者获益, 需根据患者情况调整剂量和时间, 充分预防感染。输注 IVIG 还要注意两点: ① 沙利度胺、来那度胺和泊马度胺等免疫调节剂治疗会增加血栓形成风险<sup>[44]</sup>, 输注 IVIG 会进一步增加血栓风险; ② 部分 MM 患者会出现肾功能不全, 输注 IVIG 可能会进一步增加肾损伤的风险, 目前大多数 IVIG 产品去除蔗糖 (以前用作稳定剂), 可以降低 IVIG 肾损伤风险。

**共识 11:** 对于血清 IgG  $\leq 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  且严重或反复感染的 MM 患者, 建议每月至少一次 IVIG 输注, 每次 IVIG  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ ; 对于 CAR-T 治疗后的 MM 患者, 建议每月至少一次 IVIG 输注, 每次 IVIG  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 直至 CAR-T 治疗结束后 1 年 (II 级推荐)。

**2.2.4 非霍奇金淋巴瘤 (non-Hodgkin's lymphomas, NHL) 治疗** NHL 是最常见的淋巴系统恶性肿瘤, 可以分为 B 细胞型和 T 细胞型, B 细胞型 NHL 占 60% ~ 70%, 化疗能有效治疗 NHL, 但化疗不仅会导致骨髓抑制, 还具有免疫抑制作用, CD20 单抗是 B 细胞淋巴瘤治疗的重大突破, 使得淋巴瘤进入免疫治疗时代, 显著提高了淋巴瘤患者的疗效, 但 CD20 单抗联合化疗导致患者的免疫功能进一步降低, 容易引发多种感染, 如带状疱疹、肺部感染等, 极不利于疾病的治愈, CD20 单抗同时杀灭异常和正常的 B 淋巴细胞, 使得外周血 B 淋巴细胞数量下降、抗体产生减少, 最终导致体液免疫缺陷, 增加 NHL 患者发生感染的风险<sup>[45]</sup>。使用靶向药物 (如布鲁顿氏酪氨酸激酶抑制剂)、免疫调节剂 (如来那度胺)、免疫检查点抑制剂等药物也会增加感染发生率<sup>[46]</sup>。英国血液学标准委员会指南认为 NHL 患者治疗期间定期输注 IVIG 可减少感染发生<sup>[47]</sup>, NCCN 指南建议接受 CD20 单抗和 CAR-T 治疗的 NHL 患者需要定期输注 IVIG<sup>[48]</sup>。

**共识 12:** NHL 患者治疗期间需要定期输注 IVIG 以增强免疫力、预防感染, 尤其 IgG  $\leq 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  或复发性感染、严重感染的 NHL 患者, 每 3 ~ 4 周输注一次 IVIG, 每次  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$  (II 级推荐)。

**2.2.5 造血干细胞移植 (hematopoietic stem cell transplantation, HSCT) 中的应用** HSCT 尤其

是 allo-HSCT, 目前仍是许多良、恶性血液系统疾病的唯一治愈手段<sup>[49-52]</sup>, 同时移植后的感染、GVHD、血栓性微血管病、肝窦隙阻塞综合征 (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) 等并发症与移植相关死亡率密切相关, 这些并发症影响着移植工作的开展<sup>[53-54]</sup>。人免疫球蛋白具有协同抗感染、调节免疫等功能, 常被用于移植后控制感染及 GVHD 等并发症, HSCT 后应用 IVIG 可有效预防如巨细胞病毒 (cytomegalovirus, CMV) 感染、GVHD、细菌感染等, 美国 FDA 批准将 IVIG 作为年龄  $\geq 20$  岁的 HSCT 患者的预防用药, 以降低肺炎等感染并发症的发生率<sup>[55]</sup>。

① 移植后 CMV 感染中应用: CMV 感染是导致异基因造血干细胞移植患者感染和预后不良的主要原因之一, CMV 可导致 CMV 感染、急慢性 GVHD、机会感染、骨髓抑制等多种严重不良事件, 影响 HSCT 患者的预后。CMV 感染的发生率为 10% ~ 40%, CMV 肺炎是最主要的类型, 病死率高达 70%, 由于预防和抢先治疗的广泛应用, CMV 感染发生率已降至 10% 以下, 病死率 20% ~ 60%<sup>[56]</sup>。移植后 100 d 内 CMV 再激活伴随着移植相关死亡率的增加, 抢先应用抗病毒药物以及使用 CMV 阴性或去白细胞的血液制品大大降低了移植后 CMV 感染的发生率<sup>[57]</sup>。早期研究显示预防性应用 IVIG 使 CMV 感染率、非 CMV 感染间质性肺炎死亡率有所降低<sup>[58]</sup>。然而, 一项单臂研究显示 CMV 再激活高危患者, 包括患者血清 IgG  $< 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 、NK 细胞  $< 100 \cdot \mu\text{L}^{-1}$  及有急慢性 GVHD, 移植患者从移植后 + 30 d 开始给予 IVIG, 每月两次, 每次 IVIG  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 持续一年, 与历史对照进行比较, CMV 感染率、GVHD 的累计发生率没有明显差异<sup>[59]</sup>。另一项研究评估了从移植前 - 7 d 至 + 98 d 每周预防性使用 IVIG 5 g, 结果显示 IVIG 治疗受试者和对照组在移植后 + 100 d 时 CMV 感染的累计发生率相似, 这些数据表明对于可接受抗病毒药物治疗的移植患者, IVIG 对于 CMV 再激活显示不出明显优势。然而, CMV 再激活的高危人群是否能从这些干预措施中受益无研究证实<sup>[60]</sup>。

**共识 13:** 推荐在 allo-HSCT 中具有 CMV 高危激活因素的患者中可预防性使用 IVIG, 每周输注

1 ~ 2 次 IVIG,  $5 \sim 10 \text{ g}$  / 次, 至移植后 + 100 d (II 级推荐)。

② 移植后细菌感染中应用: HSCT 患者进行了清髓性化疗, 经过超强度的预处理放疗化疗后, 患者机体处于骨髓空巢期, 免疫功能重建过程较长, 中性粒细胞重度缺乏时间亦较长, 加上长时间使用激素等免疫抑制剂, 细菌、真菌、病毒等各种感染发生率较高。对于移植过程中是否需要输注 IVIG 来预防细菌感染, 美国血液与骨髓移植学会相关指南一致建议不要常规预防性使用 IVIG 针对移植后面临的细菌感染<sup>[61]</sup>。然而当患者合并有严重 HG (血清 IgG  $< 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ ) 时, 建议在移植前预处理化疗开始到移植后 100 d 内接受预防性 IVIG 输注, 维持血清 IgG  $> 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ 。缺乏足够的临床随机对照研究支持此建议, 唯一客观数据基于 IVIG 药代动力学研究显示, 移植患者的半衰期约为 6 d, 正常受试者的半衰期为 22 d, 这种差异的原因可能是 GVHD 导致蛋白质分解代谢增加及蛋白质转换合成能力的降低<sup>[62]</sup>。

**共识 14:** 推荐对于血清 IgG  $< 4 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$  的患者移植前 - 7 d 至移植后 + 90 d 每周给予 IVIG  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 移植后第 90 日至移植后 1 年每月给予 IVIG  $0.5 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 以预防严重细菌感染, 每 2 周监测一次血清 IgG 浓度, 根据血清 IgG 水平及感染情况进行个体化治疗 (II 级推荐)。

**2.2.6 HG** HG 是一种免疫系统疾病, 定义是血清 IgG  $< 7 \text{ g} \cdot \text{L}^{-1}$ , 因血液中没有产生足够的丙种球蛋白, 导致抗体计数降低, 增加感染风险, HG 可以是原发性或继发性起源的, HG 可能由多种基础原发性 / 先天性固有免疫系统缺陷或继发性免疫缺陷状态 (如血液系统恶性肿瘤、蛋白丢失性疾病等) 引起, 原发性体液免疫缺陷最常见为 X-连锁无丙种球蛋白血症和常见可变性免疫缺陷。HG 最常见的临床特征是反复细菌性感染、吸收不良综合征、脂肪泻、蛋白质丢失性肠病等, 易并发多种自身免疫性疾病如 AIHA、ITP、皮肤炎等, 并发恶性肿瘤的概率也较高<sup>[63-64]</sup>。

**共识 15:** HG 患者采用 IVIG 替代治疗, 预防感染, 每次  $0.4 \text{ g} \cdot \text{kg}^{-1}$ , 推荐每 3 周一次, 持续 4 ~ 6 个月 (II 级推荐)。

**利益冲突:** 所有作者均声明不存在利益冲突。

**共识制订专家委员会**

**组长:**

郭智 (华中科技大学协和深圳医院)

**委员 (以姓氏拼音排序):**

曹宇 (北京大学深圳研究生院)

陈鹏 (解放军总医院第五医学中心血液病医学部)

陈林 (江苏省昆山市疾病预防控制中心)

戴纬 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

邓丽娟 (北京大学肿瘤医院淋巴瘤科)

邓启文 (华中科技大学协和深圳医院感染科)

杜振兰 (解放军总医院第七医学中心儿科学部)

郭智 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

黄振倩 (广州医科大学附属第一医院血液内科)

姜义荣 (东莞市人民医院血液内科)

黎永谦 (汕头市中心医院血液内科)

李淑雯 (中国医学科学院肿瘤医院深圳医院临床营养科)

李志铭 (中山大学附属肿瘤医院肿瘤内科)

梁婧 (山东第一医科大学第一附属医院肿瘤内科)

黎国伟 (惠州市中心人民医院血液内科)

刘黎琼 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

刘岩松 (华中科技大学协和深圳医院重症医学科)

孟景晔 (深圳市第三人民医院血液内科)

皮国良 (湖北省肿瘤医院放疗中心)

瞿嵘 (惠州市中心人民医院重症医学科)

任骅 (深圳新风和睦家医院肿瘤中心)

邵亮 (武汉大学中南医院血液内科)

史渊源 (深圳北京中医药大学研究院)

苏永忠 (汕头大学医学院第一附属医院血液内科)

孙志强 (南方医科大学深圳医院血液内科)

谭晓华 (深圳市第三人民医院血液内科)

王淡瑜 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

王福祥 (深圳市第三人民医院感染科)

王华 (中山大学附属肿瘤医院血液肿瘤科)

王亮 (首都医科大学附属北京同仁医院血液内科)

王强 (华中科技大学医学部)

王钧 (香港大学深圳医院血液内科)

吴清明 (武汉科技大学医学部)

吴为 (广东省公共卫生研究院)

夏忠军 (中山大学附属肿瘤医院血液肿瘤科)

向晓晨 (武汉科技大学医学部)

谢利霞 (华中科技大学协和深圳医院药学部)

许晓军 (中山大学附属第七医院血液内科)

杨文燕 (山东第一医科大学)

张国君 (中国医科大学附属盛京医院血液内科)

张利玲 (华中科技大学同济医学院附属协和医院淋巴瘤科)

张弋慧智 (南方科技大学医学部)

张幸鼎 (中山大学医学院)

张钰 (南方医科大学南方医院血液内科)

周浩 (华中科技大学同济医学院附属协和医院血液内科)

周辉 (湖南省肿瘤医院血液肿瘤科)

周欢欢 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

周昱 (广州医科大学附属肿瘤医院内科)

周昭贵 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

钟楠 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

**执笔人:**

郭智 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

钟楠 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

周欢欢 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

周昭贵 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

戴纬 (华中科技大学协和深圳医院血液内科)

**参考文献**

- [1] Eibl MM. History of immunoglobulin replacement [J]. Immunol Allergy Clin North Am, 2008, 28 (4): 737-764.
- [2] Pecoraro A, Crescenzi L, Granata F, et al. Immunoglobulin replacement therapy in primary and secondary antibody deficiency: the correct clinical approach [J]. Int Immunopharmacol, 2017, 52: 136-142.
- [3] Beecher G, Anderson D, Siddiqi ZA. Subcutaneous immunoglobulin in myasthenia gravis exacerbation: a prospective, open-label trial [J]. Neurology, 2017, 89 (11): 1135-1141.
- [4] Wat J, Barmettler S. Hypogammaglobulinemia after chimeric antigen receptor (CAR) T-cell therapy: characteristics, management, and future directions [J]. J Allergy Clin Immunol Pract, 2022, 10 (2): 460-466.

- [5] Kotton CN, Torre-Cisneros J, Aguado JM, et al. Cytomegalovirus in the transplant setting: where are we now and what happens next? A report from the International CMV Symposium 2021 [J]. *Transpl Infect Dis*, 2022, 24 (6): e13977.
- [6] Atkins D, Briss PA, Eccles M, et al. Systems for grading the quality of evidence and the strength of recommendations II: pilot study of a new system [J]. *BMC Health Serv Res*, 2005, 5 (1): 25.
- [7] Rizk JG, Kalantar-Zadeh K, Mehra MR, et al. Pharmac-immunomodulatory therapy in COVID-19 [J]. *Drugs*, 2020, 80 (13): 1267-1292.
- [8] Guo Y, Tian X, Wang XF, et al. Adverse effects of immunoglobulin therapy [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1299.
- [9] Imbach P, Barandun S, d' Apuzzo V, et al. High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood [J]. *Lancet*, 1981, 1 (8232): 1228-1231.
- [10] 卫生部合理用药专家委员会. 中国临床医师 / 药师合理用药指南第 2 版 [M]. 重庆: 重庆出版社, 2014: 1071.
- [11] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南 (2020 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41 (8): 617-623.
- [12] Provan D, Arnold DM, Bussel JB, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia [J]. *Blood Adv*, 2019, 3 (22): 3780-3817.
- [13] Cooper N, Ghanima W. Immune thrombocytopenia [J]. *N Engl J Med*, 2019, 381 (10): 945-955.
- [14] Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group [J]. *Blood*, 2009, 113 (11): 2386-2393.
- [15] Qin YH, Zhou TB, Su LN, et al. The efficacy of different dose intravenous immunoglobulin in treating acute idiopathic thrombocytopenic purpura: a meta-analysis of 13 randomized controlled trials [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2010, 21 (8): 713-721.
- [16] Neunert CE, Cooper N. Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2018, 2018 (1): 568-575.
- [17] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会儿科学分会血液学组, 噬血细胞综合征中国专家联盟. 中国噬血细胞综合征诊断与治疗指南 (2022 年版) [J]. *中华医学杂志*, 2022, 102 (20): 1492-1499.
- [18] Hines MR, von Bahr Greenwood T, Beutel G, et al. Consensus-based guidelines for the recognition, diagnosis, and management of hemophagocytic lymphohistiocytosis in critically ill children and adults [J]. *Crit Care Med*, 2022, 50 (5): 860-872.
- [19] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 血栓性血小板减少性紫癜诊断与治疗中国指南 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43 (1): 7-12.
- [20] Zheng XL, Vesely SK, Cataland SR, et al. ISTH guidelines for the diagnosis of thrombotic thrombocytopenic purpura [J]. *J Thromb Haemost*, 2020, 18 (10): 2486-2495.
- [21] Pai M. Acquired hemophilia A [J]. *Hematol Oncol Clin North Am*, 2021, 35 (6): 1131-1142.
- [22] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组, 中国血友病协作组. 获得性血友病 A 诊断与治疗中国指南 (2021 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2021, 42 (10): 793-799.
- [23] 中华医学会血液学分会红细胞疾病 (贫血) 学组. 中国成人自身免疫性溶血性贫血诊疗指南 (2023 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44 (1): 12-18.
- [24] Barcellini W, Fattizzo B. How I treat warm autoimmune hemolytic anemia [J]. *Blood*, 2021, 137 (10): 1283-1294.
- [25] 中国抗癌协会肿瘤与微生态专业委员会. 肠道微生态与造血干细胞移植相关性中国专家共识 [J]. *国际肿瘤学杂志*, 2021, 48 (3): 129-135.
- [26] Guo Z, Gao HY, Zhang TY, et al. Analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation with high-dose cyclophosphamide-induced immune tolerance for severe aplastic anemia [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104 (6): 720-728.
- [27] Biliński J, Jasiński M, Basak GW. The role of fecal microbiota transplantation in the treatment of acute graft-versus-host disease [J]. *Biomedicine*, 2022, 10 (4): 837.
- [28] Sullivan KM, Kopecky KJ, Jocom J, et al. Immunomodulatory and antimicrobial efficacy of intravenous immunoglobulin in bone marrow transplantation [J]. *N Engl J Med*, 1990, 323 (11): 705.
- [29] Cordonnier C, Chevret S, Legrand M, et al. Should immunoglobulin therapy be used in allogeneic stem-cell transplantation? A randomized, double-blind, dose effect, placebo-controlled, multicenter trial [J]. *Ann Intern Med*, 2003, 139 (1): 8-18.
- [30] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组, 中国抗癌协会血液肿瘤专业委员会造血干细胞移植与细胞治疗学组. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗成人急性 B 淋巴细胞白血病中国专家共识 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43 (2): 89-95.
- [31] 应志涛, 林宁晶, 吴梦, 等. 北京大学肿瘤医院嵌合抗原受体 T 细胞治疗淋巴瘤全流程管理原则 [J]. *白血病·淋巴瘤*, 2021, 30 (11): 674-684.
- [32] 中国医师协会血液科医师分会, 中华医学会血液学分会. 嵌合抗原受体 T 细胞治疗多发性骨髓瘤中国血液临床专家共识 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43 (4): 265-271.
- [33] Dai HR, Wu ZQ, Jia HJ, et al. Bispecific CAR-T cells targeting both CD19 and CD22 for therapy of adults with relapsed or refractory B cell acute lymphoblastic leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2020, 13 (1): 30.
- [34] Li P, Liu Y, Liang Y, et al. 2022 Chinese expert consensus and guidelines on clinical management of toxicity in anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for B-cell non-Hodgkin lymphoma [J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20 (2): 129-146.
- [35] Kambhampati S, Sheng Y, Huang CY, et al. Infectious complications in patients with relapsed refractory multiple myeloma after BCMA CAR T-cell therapy [J]. *Blood Adv*, 2022, 6: 2045-2054.



- [36] Vora SB, Waghmare A, Englund JA, et al. Infectious complications following CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy for children, adolescents, and young adults [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7 (5): ofaa121.
- [37] Mohan M, Chakraborty R, Bal S, et al. Recommendations on prevention of infections during chimeric antigen receptor T-cell and bispecific antibody therapy in multiple myeloma [J]. *Br J Haematol*, 2023, 203 (5): 736-746.
- [38] 郭智, 刘玄勇, 陈丽娜, 等. 伏立康唑注射液治疗血液肿瘤化疗后合并侵袭性肺部真菌感染的临床疗效 [J]. *现代肿瘤医学*, 2020, 28 (21): 3786-3789.
- [39] Wang J, Liang J, He MX, et al. Chinese expert consensus on intestinal microecology and management of digestive tract complications related to tumor treatment (version 2022) [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18 (7): 1835-1844.
- [40] Raje NS, Anaissie E, Kumar SK. Consensus guidelines and recommendations for infection prevention in multiple myeloma: a report from the International Myeloma Working Group [J]. *Lancet Haematol*, 2022, 9 (2): e143-e161.
- [41] Moreau P, Garfall AL, van de Donk NWCJ, et al. Teclistamab in relapsed or refractory multiple myeloma [J]. *N Engl J Med*, 2022, 387 (6): 495-505.
- [42] Augustson BM, Begum G, Dunn JA, et al. Early mortality after diagnosis of multiple myeloma: analysis of patients entered onto the United Kingdom Medical Research Council trials between 1980 and 2002—Medical Research Council Adult Leukaemia Working Party [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23 (36): 9219-9226.
- [43] Lancman G, Parsa K, Kotlarz K, et al. IVIG use associated with ten-fold reduction of serious infections in multiple myeloma patients treated with anti-BCMA bispecific antibodies [J]. *Blood Cancer Discov*, 2023, 28: OF1-OF12.
- [44] Li A, Wu Q, Warnick G, et al. The incidence of thromboembolism for lenalidomide versus thalidomide in older patients with newly diagnosed multiple myeloma [J]. *Ann Hematol*, 2020, 99 (1): 121-126.
- [45] Reboursiere E, Fouques H, Maigne G, et al. Rituximab salvage therapy in adults with immune thrombocytopenia: retrospective study on efficacy and safety profiles [J]. *Int J Hematol*, 2016, 104 (1): 85-91.
- [46] Wei LY, Xie J, Wang YQ, et al. The efficacy of PD-1 inhibitors in the maintenance treatment of diffuse large B-cell lymphoma: a single-center retrospective analysis [J]. *J Cancer Res Ther*, 2022, 18 (2): 525-531.
- [47] Scier D, Dearden C, Eren E, et al. Guidelines on the diagnosis, investigation and management of chronic lymphocytic leukaemia [J]. *Br J Haematol*, 2012, 159 (5): 541-564.
- [48] Saad A, de Lima M, Anand S, et al. Hematopoietic cell transplantation, version 2.2020, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2020, 18 (5): 599-634.
- [49] 贤晓敏, 蓝晓凤, 刘玄勇, 等. R-CHOP 方案序贯自体造血干细胞移植在中高危弥漫大 B 细胞淋巴瘤中的应用: 单中心回顾性分析 [J]. *中中药学*, 2022, 20 (7): 1503-1509.
- [50] 郭智, 陈惠仁. 单倍体造血干细胞移植后高剂量环磷酰胺诱导免疫耐受治疗再生障碍性贫血的研究 [J]. *中华器官移植杂志*, 2015, 36 (12): 753-755.
- [51] 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.
- [52] Tarlock K, Sulis ML, Chewning JH, et al. Hematopoietic cell transplantation in the treatment of pediatric acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndromes: guidelines from the American Society of Transplantation and Cellular Therapy [J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28 (9): 530-545.
- [53] Lehrnbecher T, Fisher BT, Phillips B, et al. Clinical practice guideline for systemic antifungal prophylaxis in pediatric patients with cancer and hematopoietic stem-cell transplantation recipients [J]. *J Clin Oncol*, 2020, 38 (27): 3205-3216.
- [54] Maertens JA, Girmenia C, Brüggemann RJ, et al. European guidelines for primary antifungal prophylaxis in adult haematology patients: summary of the updated recommendations from the European Conference on Infections in Leukaemia [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73 (12): 3221-3230.
- [55] Perez EE, Orange JS, Bonilla F, et al. Update on the use of immunoglobulin in human disease: a review of evidence [J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2017, 139 (3S): S1-S46.
- [56] 中华医学会血液学分会干细胞应用学组. 异基因造血干细胞移植患者巨细胞病毒感染管理中国专家共识 (2022 年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2022, 43 (8): 617-623.
- [57] Teira P, Battiwalla M, Ramanathan M, et al. Early cytomegalovirus reactivation remains associated with increased transplant-related mortality in the current era: a CIBMTR analysis [J]. *Blood*, 2016, 127 (20): 2427-2438.
- [58] Bass EB, Powe NR, Goodman SN, et al. Efficacy of immune globulin in preventing complications of bone marrow transplantation: a meta-analysis [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 1993, 12 (3): 273-282.
- [59] Schmidt-Hieber M, Schwarck S, Stroux A, et al. Prophylactic i. v. Igs in patients with a high risk for CMV after allo-SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2009, 44 (3): 185.
- [60] Ichihara H, Nakamae H, Hirose A, et al. Immunoglobulin prophylaxis against cytomegalovirus infection in patients at high risk of infection following allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (10): 3927-3932.
- [61] Tomblyn M, Chiller T, Einsele H, et al. Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplantation recipients: a global perspective [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15 (10): 1143-238.
- [62] Derienzo SY, Chiang KY, O' Neal WM, et al. Evaluation of the half-life of intravenous human cytomegalovirus immune globulin in patients receiving partially mismatched related donor bone marrow transplantation [J]. *Pharmacotherapy*, 2012, 20 (10): 1175-1178.
- [63] Cardenas-Morales M, Hernandez-Trujillo VP. Agammaglobulinemia: from X-linked to autosomal forms of disease [J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2022, 63 (1): 22-35.
- [64] Viallard JF. Management of hypogammaglobulinemia [J]. *Rev Med Interne*, 2023, 44 (3): 133-138.

(收稿日期: 2023-11-13; 修回日期: 2023-12-21)