

溃疡性结肠炎合并巨细胞病毒感染的诊治进展

吴海丽, 孟存英*

延安大学附属医院消化内科, 陕西 延安

收稿日期: 2022年7月15日; 录用日期: 2022年8月11日; 发布日期: 2022年8月18日

摘要

溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC)是一种病因不明的慢性复发性非特异性炎症性肠病, 主要引起结肠黏膜炎症, 包括腹泻、便血、腹痛等胃肠道症状。由于通常用皮质类固醇、免疫抑制剂、生物制剂治疗, 导致患者的免疫功能受到了一定的抑制作用, 进而增加了机会性感染的风险。其中巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染较为常见。因此, CMV感染是UC诱导和维持治疗中的一个棘手问题。故本文就UC合并CMV感染的流行病学、检测手段及治疗策略作一综述。

关键词

溃疡性结肠炎, 巨细胞病毒, 诊断, 治疗

Progress in Diagnosis and Treatment of Ulcerative Colitis with Cytomegalovirus Infection

Haili Wu, Cunying Meng*

Department of Gastroenterology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Jul. 15th, 2022; accepted: Aug. 11th, 2022; published: Aug. 18th, 2022

Abstract

Ulcerative colitis (UC) is a chronic relapsing nonspecific inflammatory disease of unknown etiology, which mainly causes colonic mucosal inflammation and gastrointestinal symptoms such as diarrhea, blood in the stool, and abdominal pain. Due to the usual treatment with corticosteroids, immunosuppressants, and biological agents, the patient's immune function is inhibited to a cer-

*通讯作者。

tain extent, thereby increasing the risk of opportunistic infections. Among them, cytomegalovirus (CMV) infection is more common. Therefore, CMV infection is a thorny problem in the induction and maintenance therapy of UC. Therefore, this article reviews the epidemiology, detection methods and treatment strategies of UC complicated with CMV infection.

Keywords

Ulcerative Colitis, Cytomegalovirus, Diagnosis, Treatment

Copyright © 2022 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

巨细胞病毒(CMV)是一种具有潜伏和再激活特性的机会性病毒,人类是唯一的自然宿主,通常在儿童时期感染,并持续终生潜伏感染。CMV在造血细胞中增值,在免疫力降低或免疫抑制的情况下重新激活,通过血管内皮扩散到各个器官导致器官损伤。胃肠道通常是CMV再激活的常见部位,尤其是结肠,导致急性结肠炎[1]。然而,与UC相关的CMV结肠炎往往严重且难以治疗。据报道,CMV感染与UC的加重及激素治疗的耐药性有关[2]。除了炎症性肠病引起的炎症,研究表明,大剂量全身皮质类固醇、其他免疫调节剂(如硫唑嘌呤和甲氨蝶呤)与活动性UC患者的CMV结肠炎有关,但与抗肿瘤坏死因子类药物无关[3]。目前UC合并CMV感染最佳的诊断试验、开始治疗的时间、治疗持续的时间以及免疫抑制的定制都存在争议。本综述总结了UC合并CMV感染的流行病趋势、检测方法以及抗CMV治疗和优化免疫抑制的策略。

2. UC合并CMV感染的流行病学

由于大多数回顾性研究中疾病定义、诊断标准和选择偏倚的不同,UC合并CMV感染的真实患病率尚不清楚。CMV感染的定义在已发表的文献中存在差异。Romkens等人确定了21种CMV感染的定义、8种CMV肠道疾病的定义和3种CMV再激活的定义[4]。在已发表的文献中,均以CMV感染、CMV肠道疾病或CMV结肠炎所阐述,但三者尚未明确定义。CMV感染最常被定义为聚合酶链式反应(polymerase chain reaction, PCR)阳性或血清中检测出CMV抗原或IgM抗体。据报道,通过血清学评估,CMV在普通人群中的感染率为70%,在贫困社区和发展中国家达到100%;当采用抗原检测和组织活检的组织学检查来诊断感染时,严重糖皮质激素难治性UC患者的CMV感染率在20%~40%之间[3]。最近一项关于中国炎症性肠病患者CMV结肠炎现状的多中心问卷调查研究[5]发现,UC患者有3.1%合并CMV结肠炎。

3. CMV感染对UC患者的影响

CMV的再激活在UC患者中对病情发展变化的影响尚不明确。CMV是“无辜旁观者”还是加剧炎症的病原体一直存在争议。较多的研究表明,CMV感染可使UC患者病情加重、住院时间延长、药物疗效降低、手术及死亡风险增加。然而,Szymon Ostrowski等人的研究发现,在急性重症溃疡性结肠炎(acute severe ulcerative colitis, ASUC)中,肠道病毒性病原体感染似乎并不影响其就诊时的疾病严重程度、抢救治疗的需要或抢救治疗的成功率[6]。

严重的黏膜出血和穿孔可能是 UC 合并 CMV 结肠炎的并发症。据报道, 与非 CMV 感染的 UC 患者相比, UC 合并 CMV 感染的患者重症 UC 的发生率及激素依赖率高, 且伴随 UC 的 CMV 感染会增加中毒性巨结肠的患病率和手术干预的风险[5]。张萌萌[7]等人的研究表明, UC 合并 CMV 结肠炎患者表现出更广泛的病变分布和更严重的活动性, 显著降低了血红蛋白、白蛋白数值, 升高了 C-反应蛋白和红细胞沉降率, 进一步表明 CMV 感染与更严重的炎症有关。另一研究表明, 穿孔性溃疡和纵向溃疡的出现与炎症的病理级别更高相关, 且活检部位包涵体超过 3 个的患者更容易发生穿孔性溃疡[8], 这提示病毒载量越高, 越容易发生炎症和溃疡。Wetwittayakhleng P 等人的研究发现, 在乙状结肠镜检查时, 与非 CMV 感染者相比, CMV 感染的患者更易发现深溃疡[9], 其可能也与在组织学上有较多的病毒包涵体、炎症重有关。杨红等人认为穿孔溃疡是识别 CMV 感染性结肠炎的特征[8]。我国的一项研究[5]表明, 在 UC 合并 CMV 结肠炎的患者中, 17.3% 接受手术治疗、2.0% 死亡、23.3% 出现并发症(穿孔、出血、巨结肠、恶性肿瘤), 在多变量分析中, 结肠 CMV 感染是结肠切除术的独立危险因素。

4. CMV 感染的检测方法

在活动期 UC 中, 没有明确的内镜检查结果可诊断 CMV 感染。然而, 对于免疫抑制治疗无效的 UC 患者, 溃疡性病变的存在可能提示 CMV 感染。内窥镜检查可能会发现深部溃疡、不规则溃疡、穿孔性溃疡和鹅卵石样外观[10]。然而, 很难仅凭临床症状及内窥镜表现区分 UC 与合并 CMV 感染, 但有必要证明存在 CMV 感染。诊断 CMV 感染有几种方法, 包括分离培养、血清 CMV 抗体、CMV 抗原测定、巨细胞病毒 DNA、组织病理学。每种方法有各自的优缺点, 联合测定可提高 CMV 的检出率。

CMV 分离培养: 是在血液、组织和尿液等培养液中分离 CMV, 由于它证明了活体 CMV 的存在, 没有抗原和核酸检测相关的假阳性或假阴性, 诊断具有较高的敏感性和特异性[3]。其优点是该方法是非侵入性的检查, 在临床上很容易获得。然而, 该方法过程繁杂、需要很长的时间才能得到结果, 这就延误了对患者的诊断和及时治疗, 临床应用较少。

血清 CMV 抗体检测: 包括 IgG 和 IgM。CMV 感染后导致特异性免疫球蛋白(IgM)抗体升高, 通常在初次感染后 2 周至 6 周, 反映急性或复发性感染, 故早期诊断存在局限性。升高的 IgM 抗体一般在感染后 2~3 个月内下降, 少数 IgM 抗体持续存在可能与伴随的免疫抑制有关[3]。病毒再激活可引起 IgM 抗体再次升高, 但 CMV 活化过程中很少检测到 IgM 抗体[11]。IgG 抗体产生滞后于 IgM 抗体数周, 近期 CMV 感染表现为血清中 IgG 抗体滴度显著上升至少 4 倍, 敏感性和特异性分别为 98%~100% 和 95%~99% [10]。但 CMV 再激活时 IgG 抗体变化不大。多项研究表明, 合并 CMV 结肠炎的 UC 患者血清 IgM 和 IgG 水平较低[7] [12]。有学者认为, 低血清免疫球蛋白与类固醇的使用有关[13], 也可能与免疫功能低下有关[14]。因此, 血清抗体检测对诊断 CMV 感染的价值有限, 不能用于评估活动性感染, 包括 CMV 再激活。

CMV pp65 抗原检测: 该方法使用针对 CMV 主要结构抗原(pp65)的单克隆抗体检测外周血中 CMV 抗原阳性的细胞。检测到的是负责吞噬 pp65 的中性粒细胞, 而不是被感染的细胞。然而, 我们需认识到, 外周血的活化并不一定反映胃肠道内 CMV 的再激活, 且检测结果受中性粒细胞计数的影响, 在中性粒细胞减少患者中可能为假阴性。据报道, CMV pp65 抗原检测诊断 CMV 结肠炎的特异性和敏感性分别为 87.1% 和 66.7% [11]。

CMV DNA PCR 检测: CMV DNA 检测方法是提取样本中的少量核酸, 然后用 DNA 聚合酶扩增的方法(polymerase chain reaction, PCR), 检测 DNA, 样本包括全血、白细胞、支气管灌洗液和粪便。实时定量聚合酶链式反应(quantitative real-time polymerase chain reaction, qPCR)能够进行定量分析, 并用于监测器官或骨髓移植后的 CMV 感染, 以及确定 CMV 感染治疗后的治疗效果。然而, qPCR 检测的高灵敏

度可能导致诊断活动性 CMV 感染的特异性较低, 因为 PCR 检测可以检测到低拷贝数的样本中的 CMV DNA, 但实际上并不能反映器官中的活动性感染。因此, 有人建议应该对 CMV DNA PCR 进行定量而不是定性测定, 且病毒载量与 CMV 结肠炎和对抗病毒治疗的反应有关[15]。血浆 CMV DNA qPCR 诊断活动性感染的敏感度为 65%~100%, 特异度为 40%~92% [11]。粪便多重 PCR 检测有助于排除 CMV 感染[16]。一项前瞻性评估炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)患者队列的研究表明, qPCR 测 10^3 拷贝/ 10^5 细胞的组织 CMV DNA 可以区分病毒性结肠炎和潜伏感染[17]。Kim 等人[18]使用 CMV 干扰素 γ 释放测定(interferon- γ releasing assay, IGRA)和 CMV DNA PCR 来诊断活动性胃肠道 CMV 疾病, 其被定义为组织学检测到核内包涵体或免疫组织化学(immunohistochemistry, IHC)染色阳性及更昔洛韦治疗能达到临床改善。在活检组织中, CMV 复制(IHC 染色阳性)和 CMVIGRA 结果低对预测胃肠道 CMV 疾病的敏感性和特异性高, 分别为 92% 和 100%。需要更多的研究来阐明 IGRA 测试在患有 CMV 感染的 UC 患者中的重要性。

组织病理学检查: 组织中包涵体的存在是诊断各器官 CMV 感染的金标准。一般采用 HE 染色发现与 CMV 感染相关的典型包涵体(“猫头鹰眼”样包涵体), 敏感度为 10%~87%, 特异度为 92%~100% [11]。有研究表明, 结肠活检标本中有 3 个或 3 个以上 CMV 包涵体的 UC 患者, 会有更高的结肠切除、并发症或疾病复发风险[7]。因苏木精-伊红染色(hematoxylin-eosin staining, HE 染色)敏感度较低最好用 IHC 染色。目前 IHC 染色被认为是诊断 CMV 结肠炎的金标准, 并得到多个学会的一致认可[5] [19]。对于急性和严重 UC 患者, 有学者建议进行组织学 IHC 或组织学 PCR 检测[5]。IHC 应在标准 HE 染色未发现任何包涵体的所有可疑样本中进行。

5. UC 合并 CMV 感染的治疗策略

5.1. 抗病毒治疗时机

CMV 再激活的患者通常发生在严重或皮质类固醇抵抗的 IBD 中, 不一定需要抗病毒治疗[3]。CMV 疾病中抗病毒药物的时间和持续时间是具有争议的, 但可能取决于组织中 CMV 的数量。低水平的感染可以在不需要抗病毒治疗的情况下清除。Nguyen 等[20]人首次将 CMV 肠道疾病分为高级别 CMV 疾病(在 HE 染色上检测到 CMV)和低级别 CMV 疾病(仅在 IHC 上检测到 CMV), 并比较了两组治疗和未治疗患者的结肠切除率, 高级别 CMV 疾病抗病毒治疗的结肠切除率较低。低级别 CMV 疾病的手术率与未检测到 CMV 的患者相似。作者提出, 高级别 CMV 疾病表明病毒正在充当病原体, 而在低级别 CMV 疾病患者中, IBD 本身的严重程度更可能影响结果。Okahara 等[21]人提示结肠黏膜 CMV 病毒载量低可能与 UC 的加重无关。如果 CMV 病毒载量低, 有必要结合其他 CMV 检测和内镜检查结果, 并根据 UC 的严重程度考虑抗病毒治疗。Nakase H 等[22]研究发现, 组织学检查 > 5 个 CMV 包涵体时, 抗病毒治疗后可显著降低手术风险。另外, Mousumi P 等[15]研究显示, 肠组织中 CMV DNA $\geq 2.5 \log_{10}$ 拷贝/mg 可行抗病毒治疗。2021 年 ECCO 的指南提出, 类固醇难治性 IBD 合并 CMV 结肠炎患者应考虑抗病毒治疗[22]。杨红[8]等人的研究发现, 将血 CMV-DNA 检测设为 1150 拷贝/ml 可使预测 CMV 结肠炎的特异性提高到 78.9%。因此, 我国专家共识意见建议外周血 CMV DNA qPCR 检测阳性 > 1200 拷贝/mL 的患者行抗病毒治疗[23]。

5.2. 治疗药物及疗程

更昔洛韦(ganciclovir)是治疗 CMV 感染的首选药物[3]。2017 年我国指南推荐更昔洛韦 5 mg/kg, 静脉注射, 每日 2 次, 建议疗程 3~6 周[24]。ACG 指南建议, 先静脉注射更昔洛韦, 然后口服治疗, 共 14 天[25]。2021 年 ECCO 指南[24]推荐静脉注射更昔洛韦 5 mg/kg, 每天两次, 持续 5~10 天, 然后每天口

服 900 mg 缬更昔洛韦, 直至 2~3 周疗程, 是首选治疗方法。研究报道, IBD 合并 CMV 感染的患者抗病毒治疗对手术率或免手术生存率显著降低, 同时有效改善患者症状。更昔洛韦的常见副作用是中性粒细胞减少症和血小板减少症。更昔洛韦口服生物利用度为 6%~9%, 故不推荐口服更昔洛韦治疗 CMV。缬更昔洛韦(valganciclovir)是更昔洛韦的前体药物, 其口服生物利用度为 61%, 与食物一起服用可提高 25%, 这可能也是 ECCO 指南建议抗病毒治疗过程中尽早过渡到口服缬更昔洛韦治疗的原因。缬更昔洛韦的疗效、副反应和更昔洛韦相当[24]。膦甲酸钠可用于更昔洛韦不耐受的患者或罕见的更昔洛韦耐药 CMV 病例。用法: 180 mg/(kg·d), 静脉注射, 分 2~3 次给药, 疗程一般不少于 3 周。膦甲酸的药物不良反应有肾毒性、心律失常、生殖器溃疡和低镁血症、低钙血症等电解质紊乱, 使用时需严格监测肾功能和电解质。高浓度的药物从尿液中排出, 可能与生殖器区域的明显刺激和溃疡有关[23]。

5.3. UC 原治疗方案是否调整

目前对治疗 UC 合并 CMV 感染的患者, 是否需调整或减停原治疗方案中的糖皮质激素、免疫抑制剂仍存在争议。多数学者认为, 皮质类固醇和硫唑嘌呤是 CMV 再激活的危险因素[26], 不减量会加重 CMV 感染, 应迅速递减并停用。也有学者不同意上述观点, 认为在原有治疗基础上联合抗病毒治疗, 病情也能缓解。此外, Okahara K 等[20]研究发现, 糖皮质激素联合抗病毒治疗无效的 UC 患者, 升级免疫抑制治疗病情也可缓解。

针对抗肿瘤坏死因子- α (anti-tumor necrosis factor- α , aTNF- α)的单克隆抗体如英夫利昔单抗或阿达木单抗不会增加 CMV 再激活的风险[27], 并且, 有学者建议在治疗与巨细胞病毒结肠感染相关的中度至重度急性发作时采用这些生物制剂[28]。Shin Ju Oh 等[29]人的一项关于英夫利昔单抗(infliximab, IFX)对 ASUC 患者长期疗效的多中心队列研究表明, 对于 ASUC 患者, IFX 在短期和长期环境下都是避免结肠切除的有效治疗选择。Qin, Y 等[26]人的研究发现, IFX 治疗不增加患有 UC 患者的 CMV 再活化的发生; 相反, 发现 5-氨基水杨酸(5-aminosalicylic acid, 5-ASA)的使用与 CMV 再激活的低风险相关, 这可能与 5-ASA 治疗的患者病情较轻。IFX 已被证明能阻断炎症反应和清除 CMV 感染[26]。aTNF- α 对 CMV 感染的这些有益效果可能与降低 TNF- α 的促炎作用和减少这种细胞因子促进的病毒复制有关。

维多珠单抗(Vedolizumab)是一种针对整合素 $\alpha 4\beta 7$ 淋巴细胞的新型免疫抑制药物。有学者报道, 对于 UC 合并 CMV 结肠炎患者, 接受维多珠单抗治疗亦是安全的。Hommel C 等[30]人报道一名 21 岁的难治性 UC 男性患者, 接受维多珠单抗治疗期间出现肠组织 CMV-DNA 阳性, 加用更昔洛韦治疗, 病情得到有效控制。Rawa G [31]报道一名仅用维多珠单抗治疗的 UC 患者, 未予抗病毒治疗病情亦能缓解且肠组织 CMV-DNA 转阴。需要其他研究来证实这些初步观察结果。当使用这种药物时, 可以谨慎地添加抗 CMV 的抗病毒药物, 至少对于有 CMV 结肠炎风险的患者。ECCO 指南[23]建议对于肠道 CMV 再激活的 IBD 患者, 一般不停止免疫抑制治疗; 类固醇应逐渐减少; 对有症状的播散性 CMV 感染建议停止免疫抑制治疗。对于免疫抑制, 总体建议的疗程包括逐步减少皮质类固醇, 尽可能停用硫唑嘌呤, 可以谨慎地给予环孢素 A, 安全地给予肿瘤坏死因子 α 抑制剂。对于维多珠单抗、乌司他单抗、托法替尼等新药的策略尚不确定, 仍需要进一步的证据。

5.4. 新型治疗方法

有研究发现, 对于 UC 合并 CMV 结肠炎的患者, 经抗病毒治疗后再复发的风险很高, 因此迫切需要一种新方案治疗 CMV 结肠炎。最近的一项初步研究证明, 粪便微生物群移植(faecal microbiota transplantation, FMT)作为治疗儿童 UC 合并 CMV 结肠炎的治疗选择是有效且安全的[32]。我们相信通过肠道菌群恢复的 FMT 可能是治疗肠道菌群失调引起的感染的一种非常有前景的治疗选择。然而, 需要进行更

大规模的研究来证实。在 CMV 阳性的活动性 UC 患者中,发现粒细胞和单核细胞吸附单采(granulocyte and monocyte adsorptive apheresis, GMAA)疗法能安全有效地诱导缓解[33]。GMAA 可能是 CMV 阳性的活动性 UC 患者的一个不错的选择。这些研究是否能用于治疗 UC 合并 CMV 结肠炎还需进一步探索。

6. 结语

UC 合并 CMV 感染的发病率逐年增加,特别是难治性且严重的 UC 患者。其诊断仍然基于组织病理学中的 CMV 检测,但我们认为 qPCR 方法是一种有效的替代方法,以便更好地定义组织学阴性病例中的 CMV 再活化程度。抗病毒治疗的适应症仍然存在争议,可能基于结肠 CMV 载量。然而,当这种评估困难时,内镜下特征性的溃疡表现可提示需要治疗。抗病毒药物首选更昔洛韦,然而对于皮质类固醇、免疫抑制剂、生物制剂减停的时机,还需要大规模的研究来探索其作为治疗 UC 合并 CMV 结肠炎的效用。

参考文献

- [1] Kwon, J., et al. (2022) Cytomegalovirus-Related Colitis in Patients with Inflammatory Bowel Disease. *International Journal of Colorectal Disease*, **37**, 685-691. <https://doi.org/10.1007/s00384-022-04099-6>
- [2] Watanabe, Y., Hayashi, K. and Terai, S. (2022) A Rare Case of Ulcerative Colitis with Severe *Pneumocystis jirovecii* Pneumonia and Cytomegalovirus Colitis: A Case Report and Literature Review. *Internal Medicine*, **61**, 339-344. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.7953-21>
- [3] Azer, S.A. and Limaïem, F. (2022) Cytomegalovirus Colitis. StatPearls Publishing, Treasure Island.
- [4] Römkens, T.E., et al. (2016) Cytomegalovirus in Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 1321-1330. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i3.1321>
- [5] Yang, H. and Qian, J.M. (2022) Current Status of Cytomegalovirus Colitis among Patients with Inflammatory Bowel Disease in China: A Questionnaire-Based Multi-Center Study. *Inflammatory Bowel Diseases*, **28**, S45-S51. <https://doi.org/10.1093/ibd/izab358>
- [6] Szymon, O. and Anthony, C. (2022) Viral Enteric Infections in Acute Severe Ulcerative Colitis. *Journal of Crohn's and Colitis*, jjac028.
- [7] Zhang, M., et al. (2022) The Role of Cytomegalovirus Colitis on Short- and Long-Term Outcomes for Patients with Ulcerative Colitis. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **57**, 282-289. <https://doi.org/10.1080/00365521.2021.2006298>
- [8] Yang, H., et al. (2017) The Association between CMV Viremia or Endoscopic Features and Histopathological Characteristics of CMV Colitis in Patients with Underlying Ulcerative Colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, **23**, 814-821. <https://doi.org/10.1097/MIB.0000000000001095>
- [9] Oh, S.J., et al. (2019) True Cytomegalovirus Colitis Is a Poor Prognostic Indicator in Patients with Ulcerative Colitis Flares: The 10-Year Experience of an Academic Referral Inflammatory Bowel Disease Center. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **54**, 976-983. <https://doi.org/10.1080/00365521.2019.1646798>
- [10] Jena, A., et al. (2022) Cytomegalovirus in Ulcerative Colitis: An Evidence-Based Approach to Diagnosis and Treatment. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 109-120. <https://doi.org/10.1080/17474124.2022.2032662>
- [11] Yokoyama, Y., et al. (2020) Current Diagnostic and Therapeutic Approaches to Cytomegalovirus Infections in Ulcerative Colitis Patients Based on Clinical and Basic Research Data. *International Journal of Molecular Sciences*, **21**, Article No. 2438. <https://doi.org/10.3390/ijms21072438>
- [12] Yang, H., et al. (2020) IgA, Albumin, and Eosinopenia as Early Indicators of Cytomegalovirus Infection in Patients with Acute Ulcerative Colitis. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 294. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01434-5>
- [13] Horton, N., et al. (2016) Impact of Low Immunoglobulin G Levels on Disease Outcomes in Patients with Inflammatory Bowel Diseases. *Digestive Diseases and Sciences*, **61**, 3270-3277. <https://doi.org/10.1007/s10620-016-4294-z>
- [14] Ciccocioppo, R., et al. (2021) Human Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Specific Immunity in Patients with Ulcerative Colitis. *Clinical and Experimental Medicine*, **21**, 379-388. <https://doi.org/10.1007/s10238-021-00702-2>
- [15] Paul, M., et al. (2018) Diagnostic Utility of Quantitative Cytomegalovirus DNA Polymerase Chain Reaction in Intestinal Biopsies from Patients with Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Laboratory Physicians*, **10**, 38-43. https://doi.org/10.4103/JLP.JLP_94_17
- [16] Hokama, A. (2018) Correction for "Evaluation of a Multiplex PCR Assay for Detection of Cytomegalovirus in Stool

- Samples from Patients with Ulcerative Colitis” (*World Journal of Gastroenterology* 2015; 21: 12667-12675). *World Journal of Gastroenterology*, **24**, 876. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i7.876>
- [17] Ciccocioppo, R., *et al.* (2015) Human Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus Infection in Inflammatory Bowel Disease: Need for Mucosal Viral Load Measurement. *World Journal of Gastroenterology*, **21**, 1915-1926. <https://doi.org/10.3748/wjg.v21.i6.1915>
- [18] Kim, S.H., *et al.* (2017) Clinical Applications of Interferon- γ Releasing Assays for Cytomegalovirus to Differentiate Cytomegalovirus Disease from Bystander Activation: A Pilot Proof-of-Concept Study. *The Korean Journal of Internal Medicine*, **32**, 900-909. <https://doi.org/10.3904/kjim.2015.354>
- [19] Rahier, J.F., *et al.* (2014) Second European Evidence-Based Consensus on the Prevention, Diagnosis and Management of Opportunistic Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **8**, 443-468. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.12.013>
- [20] Nguyen, M., *et al.* (2011) Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients. *Ulcers*, **2011**, Article ID: 282507. <https://doi.org/10.1155/2011/282507>
- [21] Okahara, K., *et al.* (2017) Colonic Cytomegalovirus Detection by Mucosal PCR and Antiviral Therapy in Ulcerative Colitis. *PLOS ONE*, **12**, e0183951. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183951>
- [22] Nakase, H. and Herfarth, H. (2016) Cytomegalovirus Colitis, Cytomegalovirus Hepatitis and Systemic Cytomegalovirus Infection: Common Features and Differences. *Inflammatory Intestinal Diseases*, **1**, 15-23. <https://doi.org/10.1159/000443198>
- [23] Kucharzik, T., *et al.* (2021) ECCO Guidelines on the Prevention, Diagnosis, and Management of Infections in Inflammatory Bowel Disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **15**, 879-913. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjab052>
- [24] 杨红, 等. 炎症性肠病合并机会性感染专家共识意见[J]. 中国实用内科杂志, 2017, 37(4): 303-316.
- [25] Rubin, D.T., *et al.* (2019) ACG Clinical Guideline: Ulcerative Colitis in Adults. *The American Journal of Gastroenterology*, **114**, 384-413. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>
- [26] Qin, Y., *et al.* (2021) Risk Factors of Cytomegalovirus Reactivation in Ulcerative Colitis Patients: A Meta-Analysis. *Diagnostics (Basel)*, **11**, Article No. 1952. <https://doi.org/10.3390/diagnostics11111952>
- [27] Yerushalmy-Feler, A., Padlipsky, J. and Cohen, S. (2019) Diagnosis and Management of CMV Colitis. *Current Infectious Disease Reports*, **21**, Article No. 5. <https://doi.org/10.1007/s11908-019-0664-y>
- [28] Pillet, S., Pozzetto, B. and Roblin, X. (2016) Cytomegalovirus and Ulcerative Colitis: Place of Antiviral Therapy. *World Journal of Gastroenterology*, **22**, 2030-2045. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i6.2030>
- [29] Oh, S.J., *et al.* (2021) Long-Term Outcomes of Infliximab in a Real-World Multicenter Cohort of Patients with Acute Severe Ulcerative Colitis. *Intestinal Research*, **19**, 323-331. <https://doi.org/10.5217/ir.2020.00039>
- [30] Hommel, C., Pillet, S. and Rahier, J.F. (2020) Comment on: “Resolution of CMV Infection in the Bowel on Vedolizumab Therapy”. *Journal of Crohn's and Colitis*, **14**, 148-149. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz108>
- [31] Rawa-Gołębiewska, A., Lenarcik, M. and Zagórowicz, E. (2019) Resolution of CMV Infection in the Bowel on Vedolizumab Therapy. *Journal of Crohn's and Colitis*, **13**, 1234-1235. <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/jjz033>
- [32] Karolewska-Bochenek, K., *et al.* (2021) Faecal Microbiota Transfer—A New Concept for Treating Cytomegalovirus Colitis in Children with Ulcerative Colitis. *Annals of Agricultural and Environmental Medicine*, **28**, 56-60. <https://doi.org/10.26444/aaem/118189>
- [33] Fukuchi, T., *et al.* (2013) Effect of Intensive Granulocyte and Monocyte Adsorptive Apheresis in Patients with Ulcerative Colitis Positive for Cytomegalovirus. *Journal of Crohn's and Colitis*, **7**, 803-811. <https://doi.org/10.1016/j.crohns.2012.12.003>