

安徽医科大学学报
Acta Universitatis Medicinalis Anhui
ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目： 儿童肝移植术后巨细胞病毒感染患儿外周血 IL-18 和 Th1 的变化及意义
作者： 高一文，刘纯，李丹，穆佳玮，王玉亮
收稿日期： 2026-03-03
网络首发日期： 2026-03-16
引用格式： 高一文，刘纯，李丹，穆佳玮，王玉亮. 儿童肝移植术后巨细胞病毒感染患儿外周血 IL-18 和 Th1 的变化及意义[J/OL]. 安徽医科大学学报.
<https://link.cnki.net/urlid/34.1065.R.20260314.1418.010>



网络首发：在编辑部工作流程中，稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定，且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式（包括网络呈现版式）排版后的稿件，可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定；学术研究成果具有创新性、科学性和先进性，符合编辑部对刊文的录用要求，不存在学术不端行为及其他侵权行为；稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准，正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性，录用定稿一经发布，不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容，只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认：纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊（光盘版）》电子杂志社有限公司签约，在《中国学术期刊（网络版）》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版，以单篇或整期出版形式，在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊（网络版）》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物（ISSN 2096-4188，CN 11-6037/Z），所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

儿童肝移植术后巨细胞病毒感染患儿外周血 IL-18 和 Th1 的变化及意义

高一文¹, 刘纯², 李丹³, 穆佳玮¹, 王玉亮¹

(¹天津医科大学第二医院,天津市泌尿外科研究所,天津 300211; ²天津市第一中心医院输血科,天津 300192; ³抚顺市中心医院检验科,抚顺 113006)

摘要 目的 探讨儿童肝移植术后巨细胞病毒(CMV)感染患儿外周血白细胞介素(IL)-18和CD3⁺CD8⁻T辅助细胞(Th)1、Th2水平的变化。**方法** 收集行儿童肝移植患儿40例,根据术后是否发生CMV感染分为CMV组(20例)和未感染组(20例)。应用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血浆IL-18水平,应用流式细胞术检测外周血CD3⁺CD8⁻T淋巴细胞中IFN- γ (Th1)和IL-10(Th2)表达率。**结果** CMV组血浆IL-18水平明显高于未感染组($P < 0.01$)。CMV组Th1表达率明显低于未感染组($P < 0.01$),Th2表达率与未感染组相比差异无统计学意义。IL-18水平与Th1呈负相关($P < 0.05$)。**结论** 肝移植术后CMV感染患儿外周血IL-18升高及Th1极化失衡,参与了CMV感染的发病机制。

关键词 儿童肝移植;巨细胞病毒;白细胞介素-18;白细胞介素-10; γ 干扰素;T辅助细胞
中图分类号 R 373.9

文献标志码 A

Change and significance of IL-18 and Th1 in cytomegalovirus infection after pediatric liver transplantation

Gao Yiwen¹, Liu Chun², Li Dan³, Mu Jiawei¹, Wang Yuliang¹

(¹Tianjin Institute of Urology, The Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin 300211;

²Blood Transfusion Department, Tianjin First Central Hospital, Tianjin 300192; ³Department of Clinical Laboratory Medicine, Fushun Central Hospital, Fushun 113006)

Abstract Objective To investigate the change of interleukin (IL)-18 and Th1, Th2 of CD3⁺CD8⁻T helper lymphocytes in pediatric liver transplantation with cytomegalovirus (CMV) infection.

Methods A total of 40 pediatric patients who underwent pediatric liver transplantation were collected. Patients were divided into the CMV group ($n = 20$) and the non-infected group ($n = 20$) according to whether CMV infection occurred. The plasma IL-18 levels were determined by

2026-03-03 接收

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号: 81470982)

作者简介: 高一文, 女, 硕士研究生;

王玉亮, 男, 博士, 主任技师, 硕士生导师, 通信作者, E-mail: wang_yu_l@163.com

enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The expression percentage of IFN- γ and IL-10 of CD3⁺CD8⁻ T lymphocytes (Th1 and Th2) in peripheral blood were determined with flow cytometry. **Results** The expression level of plasma IL-18 significantly increased in the CMV group compared with that in non-infected group ($P < 0.01$). The expression percentage of Th1 in peripheral blood significantly decreased in the CMV group compared with that in non-infected group ($P < 0.01$). No significant difference was found in the expression percentage of Th2 between CMV group and non-infected group. IL-18 levels were negatively correlated with the Th1 ($P < 0.05$). **Conclusion** The elevated IL-18 levels along with polarized Th 1 subsets' imbalance involves in the pathogenesis of CMV infection in pediatric liver transplantation.

Key words pediatric liver transplantation; cytomegalovirus; interleukin-18; interleukin-10; interferon- γ ; T helper lymphocytes

Fund program National Natural Science Foundation of China (No.81470982)

Corresponding author Wang Yuliang, E-mail: wang_yu_1@163.com

儿童肝移植仍然是治疗危及生命的急慢性肝病和多种肝脏遗传代谢缺陷的标准方法^[1]。手术技术的进步、更好的围手术期护理和免疫抑制治疗方案，提高了长期移植物功能和患儿生存率。然而，作为一种高度流行的疱疹病毒 β 疱疹病毒亚家族成员，巨细胞病毒（cytomegalovirus, CMV）仍是移植术后最常见的感染因子，与总体生存率的降低有关^[2]。白细胞介素（interleukin, IL）-18 是 IL-1 超家族中的一种多效性促炎细胞因子，参与 T 辅助（T helper, Th）1 细胞或 Th2 细胞分化的免疫调节，在机体的生理和病理条件下执行多种功能^[3]。研究^[4]指出 IL-18 或 IL-18 的过量产生导致的高炎症在病毒感染过程中会导致病毒致病性和组织损伤。最近全球 COVID-19 大流行再次强调了这一点^[5-6]。该研究旨在探讨儿童肝移植术后 CMV 感染患儿外周血 IL-18 和 CD3⁺CD8⁻ Th1、Th2 水平的变化及其与 CMV 感染的关系。

1 材料与方法

1.1 病例资料

收集2020年4月—2021年4月天津市第一中心医院器官移植中心儿童器官移植科接受肝移植的患儿40例。其中肝移植术后CMV感染患儿20例（CMV组），男女各10例，年龄为1~10（ 5.75 ± 3.02 ）月，肝移植术后未感染CMV稳定患儿20例（未感染组），男性8例、女性12例，年龄为1~11（ 5.55 ± 2.56 ）月。2组患儿性别、年龄差异无统计学意义，且均排除急性排斥反应。症状性CMV感染定义为CMV DNA > 400 copies/mL且伴有临床症状。肝移植术后免

疫抑制治疗均采用他克莫司联合甲基泼尼松龙二联免疫抑制剂方案。CMV感染治疗方案为静脉滴注更昔洛韦至CMV DNA转为阴性。本研究经天津市第一中心医院医学伦理委员会批准（批号：2019N183KY）。

1.2 主要试剂与仪器

IL-18酶联免疫吸附(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测试剂盒（目录号：ab215539）购自美国Abcam公司，抗人CD3-PE-Cy5（15-0038-42）、CD8-FITC（MHCD0801）、IFN- γ -PE（12-7319-42）和IL-10-PE单克隆抗体（12-7108-82）购自美国eBioscience公司，荧光激活细胞分离技术（fluorescence-activated cell sorting, FACS）溶血素、FACS通透液（美国BD公司），佛波酯、离子霉素、莫能酶素（美国Sigma公司），罗斯韦尔帕克纪念研究所（roswell park memorial institute, RPMI）1640培养液、胎牛血清（美国Gibco公司），肝素抗凝管（中国积水医疗科技有限公司），酶标仪（美国BioTek公司），FACS Calibur流式细胞仪（美国BD公司）。

1.3 方法

1.3.1 血浆IL-18水平检测

收集肝移植术后CMV组和未感染组患儿清晨空腹外周血。采用酶联免疫吸附试验检测血浆IL-18水平。

1.3.2 Th1、Th2 细胞因子检测

将1 mL 肝素抗凝血加入含10%胎牛血清的1 mL RPMI 1640培养基混匀，然后加入佛波酯（25 ng/mL）、离子霉素（1 μ mol/L）刺激剂，及蛋白质转运抑制剂莫能酶素（2 μ mol/L），将培养瓶置于培养箱，37 $^{\circ}$ C、5% CO₂培养4 h。将刺激好的标本加入流式管中，200 μ L/管。加入20 μ L 胞外抗体CD3-PE-Cy5和CD8-FITC混匀，室温避光15 min，经洗涤、固定、通透细胞后样品管加入胞内染色的抗体（IFN- γ -PE和IL-10-PE）10 μ L，对照管中加入相应的同型对照10 μ L，混匀，室温避光30 min并洗涤后，以1%多聚甲醛悬浮细胞，流式细胞仪分析测定CD3⁺CD8⁺T淋巴细胞中IFN- γ 和IL-10表达率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0统计软件分析数据，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示，计数资料以相对比表示。分类变量比较采用 χ^2 检验，正态分布的连续变量通过独立样本 t 检验进行评价，非正态分布连续变量采用Mann-Whitney U 检验进行比较。使用Pearson相关性分析评估变量之间的关系。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组实验室数据比较

CMV 组各项实验室数据与未感染组相比差异无统计学意义，见表 1。

表 1 未感染组和 CMV 组的人口统计学和实验室数据 [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n = 20$]

Tab. 1 Demographic and laboratory data of the non-infected group and the CMV group [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n = 20$]

Items	non-infected group ($n = 20$)	CMV group ($n = 20$)	Z/t value	P value
WBC ($\times 10^9/L$)	7.99 (5.44, 10.04)	6.90 (5.48, 9.17)	-1.217	0.224
NEUT ($\times 10^9/L$)	2.66 (1.47, 4.02)	2.54 (1.52, 4.11)	-0.081	0.935
LY ($\times 10^9/L$)	3.76 (2.71, 5.23)	3.24 (1.50, 4.84)	-1.204	0.229
MY ($\times 10^9/L$)	0.58 (0.42, 0.91)	0.70 (0.39, 0.89)	-0.474	0.636
HGB (g/L)	93.00 (86.75, 101.75)	92.00 (81.50, 99.75)	-0.501	0.616
PLT ($\times 10^9/L$)	270.00 (204.25, 349.00)	199.50 (144.25, 309.75)	-1.163	0.245
ALT (U/L)	63.90 (52.88, 105.20)	96.30 (58.00, 133.68)	-1.285	0.199
AST (U/L)	40.15 (31.65, 48.65)	40.90 (29.58, 88.75)	-0.541	0.588
AST/ALT	0.57 (0.43, 0.76)	0.54 (0.34, 0.73)	-0.298	0.766
ALP (U/L)	181.50 (142.25, 235.50)	187.00 (119.25, 227.75)	-0.636	0.525
GGT (U/L)	58.55 \pm 31.55	70.55 \pm 44.34	-0.986 ^a	0.330
TBIL ($\mu\text{mol/L}$)	24.53 (16.01, 36.73)	21.41 (18.00, 31.75)	-0.149	0.882
DBIL ($\mu\text{mol/L}$)	13.37 (6.04, 22.22)	14.35 (10.04, 23.91)	-0.812	0.417
IBIL ($\mu\text{mol/L}$)	7.24 (3.58, 11.37)	7.62 (6.12, 8.70)	-0.622	0.534
ALB (g/L)	37.87 \pm 4.34	37.98 \pm 5.46	-0.074 ^a	0.942

注：^a：Represents the t-test between the non-infected group and the CMV group; WBC: white blood cell count, NEUT: neutrophil count, LY: lymphocyte count, MY: monocyte count, HGB: hemoglobin, PLT: platelet count, ALT: alanine aminotransferase, AST: aspartate aminotransferase, ALP: alkaline phosphatase, GGT: γ -glutamyl transpeptidase, TBIL: total bilirubin, DBIL: direct bilirubin, IBIL: indirect bilirubin, ALB: albumin.

2.2 两组全血细胞计数得出的炎症指数比较

两组间的中性粒细胞绝对数与淋巴细胞绝对数比值 (neutrophil-to-lymphocyte ratio,

NLR)、血红蛋白与血小板计数比值 (hemoglobin-to-platelet ratio, HPR)、血红蛋白与淋巴细胞绝对数比值 (hemoglobin-to-lymphocyte ratio, HLR)、血小板计数与淋巴细胞绝对数比值 (platelet-to-lymphocyte ratio, PLR)、血小板计数与单核细胞绝对数比值 (platelet-to-monocyte ratio, PMR)、中性粒细胞百分比与白蛋白比值 (neutrophil percentage-to-albumin ratio, NPAR)、全身炎症聚合指数 (aggregate index of systemic inflammation, AISI)、全身免疫炎症指数 (systemic immune-inflammation index, SII)、全身炎症反应指数 (systemic inflammatory response index, SIRI) 炎症指标差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 2。

表 2 未感染组和 CMV 组的全血细胞计数得出的炎症指数 [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n = 20$]

Tab.2 Inflammatory indices derived from complete blood cell counts in the non-infected group and the CMV group [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n = 20$]

Items	non-infected group ($n = 20$)	CMV group ($n = 20$)	Z/t value	P value
NLR	0.67 (0.45, 1.05)	0.80 (0.37, 1.83)	-0.703	0.482
HPR	0.36 (0.27, 0.47)	0.46 (0.32, 0.69)	-1.178	0.239
HLR	29.09 (16.48, 35.29)	31.29 (18.24, 57.66)	-1.109	0.267
PLR	61.75 (43.43, 103.00)	73.74 (44.23, 125.40)	-0.433	0.665
PMR	492.01±248.24	382.15±217.86	1.488 ^a	0.145
NPAR	0.95±0.32	1.06±0.51	-0.854 ^a	0.399
AISI	111.11 (49.67, 268.26)	130.77 (33.31, 245.92)	-0.027	0.978
SII	206.06 (89.39, 351.81)	160.91 (85.04, 366.89)	-0.162	0.871
SIRI	0.39 (0.19, 0.99)	0.58 (0.24, 1.34)	-0.785	0.433

注: ^a: Represents the *t*-test between the non-infected group and the CMV group.

2.3 两组血清 IL-18 水平、Th1 表达率、Th2 表达率比较

CMV 组血清 IL-18 水平明显高于未感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。CMV 组 Th1 表达率明显低于未感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$); Th2 表达率与未感染组相比无统计学差异 ($P > 0.05$)。CMV 组 Th1/Th2 比值明显低于未感染组, 差异有统计学意义 ($P < 0.01$)。见表 3。

表 3 未感染组和 CMV 组 IL-18、Th1 表达率、Th2 表达率比较 [$M(P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n = 20$]

Tab. 3 Comparison of IL-18, the expression rates of Th1 and Th2 between the non-infected group and the CMV group [$M (P_{25}, P_{75}), \bar{x} \pm s, n = 20$]

Items	Non-infected group ($n = 20$)	CMV group ($n = 20$)	Z/t value	P value
IL-18 (pg/mL)	52.26±14.33	75.97±19.00	-4.455	< 0.001
Th1expression rate (%)	11.07 (9.83,16.25)	8.00 (6.70,9.88)	-3.720 ^b	< 0.001
Th2expression rate (%)	3.26±0.97	3.77±0.86	-1.757	0.087
Th1/Th2	3.83±0.57	2.25±0.31	10.958	< 0.01

注: ^b: Represents the *U* test between the non-infected group and the CMV group.

2.4 CMV 组 IL-18 和 Th1 的相关性

在 CMV 组 IL-18 水平与 Th1 表达率呈负相关 ($r = -0.633, P = 0.003$)。见图 1。

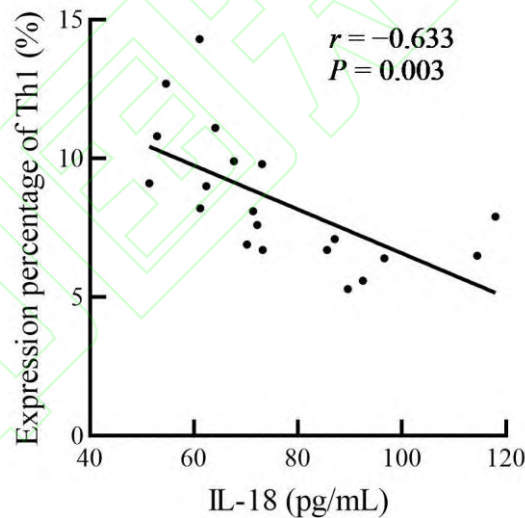


图 1 CMV 组 Th1 表达率与 IL-18 的相关性分析

Fig.1 Correlation analysis of Th1 expression rate and IL-18 in the CMV group

3 讨论

CMV 感染仍然是影响移植受者最常见的机会性感染之一^[7]。机体针对 CMV 感染的保护性反应包括先天性免疫及适应性免疫反应, 细胞因子是一大类可溶性蛋白, 通过复杂的协同、拮抗和叠加功能在免疫反应的协调中起中介作用, 可影响体内在感染期间动员和诱导炎症的细胞^[8]。细胞内细胞因子染色是一种流式细胞术技术, 是量化 T 细胞反应性最常用的方

法之一，包括在蛋白质分泌抑制剂的存在下，短期孵育受刺激细胞因子产生细胞，然后用荧光抗体固定、渗透和染色细胞内细胞因子和细胞标志物（表面或细胞质）。流式细胞术可以进行多参数分析，使其成为唯一允许同时测定抗原特异性 T 细胞功能和表型的免疫学技术^[9]，尤其适用于复杂样本中的多细胞因子同时检测，适合大规模样本的免疫分析和细胞因子检测。

Th1 细胞是 CD4⁺T 细胞中发现的第一个亚群，主要分泌 IL-2 和 IFN- γ 等促炎细胞因子，它们调节免疫细胞的激活、分化和归巢到感染部位，目的是通过 Th1 反应清除病原体^[10]。本研究结果显示，儿童肝移植术后 CMV 组 Th1 细胞表达率较未感染组明显降低，这可能与 CMV 病毒的活动性复制导致免疫抑制驱动的外周 T 细胞耗竭有关，这种衰竭过程的特点是逐渐丧失强大的效应功能，进而表现为 IFN- γ 分泌能力下降（Th1 功能受损），即“过少”免疫，进一步影响 CMV 感染控制。IL-10 是主要由 Th2 细胞分泌的具有抗炎作用的 Th2 类细胞因子，抑制促炎细胞因子、共刺激分子表达，促进炎症消退和体内平衡恢复^[11]。本研究中，儿童肝移植术后 CMV 组 Th2 细胞表达率较未感染组升高，但差异无统计学意义，提示 Th2 细胞可能有助于抑制病毒的清除，因此 CMV 在活动性感染期间诱导细胞白介素-10（cellular interleukin 10, cIL-10）的能力对病毒复制有利^[12]。Th1 细胞和 Th2 细胞之间的适当平衡对于控制感染，同时防止过度的免疫反应和组织损伤至关重要，本研究结果显示 CMV 组 Th1/Th2 比值较未感染组显著降低，提示 CMV 复制意味着 Th1 细胞向 Th2 细胞免疫应答的偏移，有利于 CMV 感染及病毒复制的持久性。

有研究^[13]表明，作为潜在的非侵入性标志物，血浆 IL-18 升高与实体器官移植后更严重的 CMV 感染有关。本研究结果与之一致，儿童肝移植术后 CMV 组血浆 IL-18 水平明显高于未感染组，这表明 CMV 感染具有更高的促炎反应，并在其中发挥了重要作用。此外，CMV 感染期间血浆 IL-18 水平升高与 Th1 呈负相关。课题组之前的研究^[14]表明，T 细胞激活标志物 CD38 分子数量增加，通过不受控制的激活诱导细胞死亡的机制参与了活动性 CMV 感染期间的免疫功能障碍。基于这些结果，活化的 T 细胞表现出直接对抗病毒感染细胞的能力受损，但通过招募其他免疫细胞来促进非特异性、持续的大量促炎细胞因子分泌，导致持续高炎症状态的恶性循环，造成病毒引发的免疫病理和移植体失功^[15]，而调节 IL-18 与 CMV 控制显著相关^[16]。

本文存在一定局限性，首先本研究是单中心研究，儿童肝移植患儿入组数量较少，可能存在结果偏倚；其次本研究仅测量了细胞内细胞因子 IFN- γ 和 IL-10，忽略了其他细胞内细胞因子的产生，有必要进一步验证。

参考文献

- [1] Vimalasvaran S, Verma A, Dhawan A. Pediatric liver transplantation: selection criteria and post-transplant medical management[J]. Indian J Pediatr, 2024, 91(4): 383-90. doi:10.1007/s12098-023-04963-5.
- [2] Ljungman P, Chemaly R F, Khawaya F, et al. Consensus definitions of cytomegalovirus (CMV) infection and disease in transplant patients including resistant and refractory CMV for use in clinical trials: 2024 update from the transplant associated virus infections forum[J]. Clin Infect Dis, 2024, 79(3): 787-94. doi:10.1093/cid/ciae321.
- [3] Si H, Cui Y, Zu J, et al. IL-18 favors Th2 responses in sporotrichosis caused by *Sporothrix globosa*, prolonging the course of the disease[J]. PLoS Negl Trop Dis, 2025,19(6):e0013170. doi:10.1371/journal.pntd.0013170.
- [4] Vecchié A, Bonaventura A, Toldo S, et al. IL-18 and infections: is there a role for targeted therapies?[J]. J Cell Physiol, 2021, 236(3): 1638-57. doi:10.1002/jcp.30008.
- [5] Schooling C M, Li M, Au Yeung S L. Interleukin-18 and COVID-19[J]. Epidemiol Infect, 2022, 150: e14. doi:10.1017/s0950268821002636.
- [6] 祝茜, 侯赛, 朱梦, 等. 疫情防控新阶段安徽省居民新型冠状病毒感染状况调查[J]. 安徽医科大学学报, 2024, 59(8): 1455-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.024.
- Zhu Q, Hou S, Zhu M, et al. Survey on COVID-19 among residents in Anhui Province in the new stage of epidemic prevention and control[J]. Acta Univ Med Anhui, 2024, 59(8): 1455-9. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2024.08.024.
- [7] Arroyo-Orvañanos J, Hernández-Plata J A, Erro-Aboytia R, et al. Cytomegalovirus infection and disease in pediatric liver transplantation: burden of disease under a preemptive therapy approach[J]. Pediatr Transplant, 2023, 27: e14356. doi:10.1111/ptr.14356.
- [8] Kotton C N, Kumar D, Manuel O, et al. The fourth international consensus guidelines on the management of cytomegalovirus in solid organ transplantation[J]. Transplantation, 2025, 109(7): 1066-110. doi:10.1097/tp.0000000000005374.
- [9] 王勇, 连莉, 徐建华. 系统性红斑狼疮患者 Th0、Th1 和 Th2 细胞水平检测[J]. 安徽医科大学学报, 2006, 41(3): 321-3. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2006.03.028.
- Wang Y, Lian L, Xu J H. Evaluation of Th0, Th1 and Th2 cells in peripheral blood of patients with

systemic lupus erythematosus[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2006, 41(3): 321-3. doi:10.19405/j.cnki.issn1000-1492.2006.03.028.

[10] Zielinski C E. T helper cell subsets: diversification of the field[J]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(12): e2250218. doi:10.1002/eji.202250218.

[11] Teodoro T H, Costa K P M, Prestes J, et al. The effects of acute and chronic exercise on immune markers of TH1/TH2 cells in older adults: a systematic review[J]. *Front Physiol*, 2025, 16: 1453747. doi:10.3389/fphys.2025.1453747.

[12] Redondo N, Valverde-Manso A, Ruiz-Merlo T, et al. Human cytomegalovirus infection induces long-term changes in the cytokine milieu of kidney transplant recipients[J]. *J Med Virol*, 2025, 97(1): e70178. doi:10.1002/jmv.70178.

[13] Karaba A H, Figueroa A, Werbel W A, et al. Interleukin-18 and tumor necrosis factor- α are elevated in solid organ transplant recipients with possible cytomegalovirus end-organ disease[J]. *Transpl Infect Dis*, 2021, 23(4): e13682. doi:10.1111/tid.13682.

[14] Wang Y, Liu Y, Han R, et al. Monitoring of CD95 and CD38 expression in peripheral blood T lymphocytes during active human cytomegalovirus infection after orthotopic liver transplantation[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2010, 25(1): 138-42. doi:10.1111/j.1440-1746.2009.05966.x.

[15] Singh N, Wagener M M. Cytomegalovirus serostatus and functional impairment in liver transplant recipients in the current era[J]. *Viruses*, 2021, 13(8): 1519. doi:10.3390/v13081519.

[16] Kumar A, Stavrakis G, Karaba A H. Herpesviruses and inflammasomes: one sensor does not fit all[J]. *mBio*, 2022, 13(1): e01737-21. doi:10.1128/mbio.01737-21.