

直系亲缘间单倍体外周血干细胞移植治疗复发难治性 AL 的疗效及影响患者生存的因素分析

邱娟 郭彩玲

【摘要】目的 观察直系亲缘间单倍体外周血干细胞移植治疗复发难治性急性白血病(AL)的效果,并分析其生存的影响因素。**方法** 回顾性分析2014年1月至2017年4月在四川大学华西医院接受直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗的41例复发难治性AL患者临床资料,记录其疗效指标[造血重建成功率、急性移植物抗宿主病(aGVHD)、慢性移植物抗宿主病(cGVHD)、不良反应发生率及原发疾病复发情况],并绘制Kaplan-Meier曲线分析患者2年、3年累积无病生存率,以复发难治性AL患者性别、年龄、发病年龄、干细胞移植治疗等相关指标作为协变量,生存时间为时间变量,死亡为状态变量先行单因素Cox回归分析,再将单因素分析中有差异的变量作为协变量、生存时间为时间变量,死亡为状态变量,应用多因素Cox生存分析,分析复发难治性AL患者直系亲属外周血单倍体干细胞移植预后的影响因素。**结果** 41例复发难治性AL患者平均回输有核细胞数为 $(5.98 \pm 1.45) \times 10^8/\text{kg}$ 、回输CD34⁺细胞数为 $(5.46 \pm 2.12) \times 10^6/\text{kg}$ 、中性粒细胞植入中位时间12(9,18)d、血小板植入中位时间15(12,55)d;所有患者移植后经微卫星标记、性染色体及血型检测证实为完全供者嵌合体,造血重建成功;41例复发难治性AL患者aGVHD、cGVHD、不良反应发生率、原发疾病复发率分别为78.04%(32/41)、10.81%(4/37)、34.14%(14/41)、31.70%(13/41);2年、3年累积无复发生存率分别为56.10%、44.20%。经单因素Cox回归分析,Fms样酪氨酸激酶3基因内部串联重复、供者亲属关系、HLA相合位点数量、复发、不良反应均是经直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗的复发难治性AL预后的影响因素($P < 0.05$);多因素Cox生存分析显示,复发(原发疾病)、不良反应为复发难治性AL患者直系亲属单倍体外周血干细胞移植治疗预后的影响因素($P < 0.05$)。**结论** 直系亲属单倍体外周血干细胞移植治疗复发难治性AL患者可取得满意的造血重建率,复发及移植后不良反应是影响其预后的重要因素。

【关键词】 直系亲属;外周血单倍体;干细胞移植;复发难治性急性白血病;预后

doi:10.3969/j.issn.1000-0399.2022.06.018

作者单位:610041 四川成都 四川大学华西医院血液内科

- 性早熟和快速进展型早发育儿童的远期影响[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2020, 36(1):58-62.
- [5] 王庆伟, 万听想, 车英玉, 等. 原发性单症状性夜遗尿症患儿静息态磁共振脑功能成像和动态尿动力学研究[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2019, 34(8):618-622.
- [6] 吴安乐, 金培培, 姜毅, 等. 曲普瑞林对特发性中枢性性早熟女童胰岛素敏感性影响[J]. 药物流行病学杂志, 2019, 28(11):732-735.
- [7] 罗小娟, 曹科, 金晨, 等. 双酚A诱导青春前期雌性大鼠中枢性性早熟模型的建立[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(3):264-268.
- [8] 王喜平, 徐旭, 蒋莉, 等. 重组人生长激素联合亮丙瑞林治疗特发性中枢性性早熟女童的疗效[J]. 儿科药理学杂志, 2020, 26(7):21-24.
- [9] 洪克华, 赵小春, 周小森, 等. 超声高低频探头联合扫查在女童性早熟卵巢发育情况的应用价值[J]. 中国临床医学影像杂志, 2021, 32(8):5.
- [10] CANTON A P, SERAPHIM C E, BRITO V N, et al. Pioneering studies on monogenic central precocious puberty[J]. Arch Endocrinol Metab, 2019, 63(4):438-444.
- [11] 蒋颖, 顾威. 性早熟患儿促性腺激素释放激素类似物治疗中甲状腺功能的变化的变化[J]. 山东医药, 2021, 61(14):4.
- [12] VURALLI D, OZON Z A, GONC E N, et al. Long-term effects of GnRH agonist treatment on body mass index in girls with idiopathic central precocious puberty[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2020, 33(1):99-105.
- [13] 朱晓雷, 陈璐, 陆文丽, 等. 474例中枢性性早熟女童不同年龄段垂体MRI影像学异常比例分析[J]. 诊断学理论与实践, 2019, 18(3):51-55.
- [14] 余月, 刘德云, 杨珣琦, 等. 特发性中枢性性早熟女童糖脂代谢指标、维生素D和性激素水平分析[J]. 实用医学杂志, 2020, 36(22):52-56.
- [15] 张莹, 王龙胜. 中枢性性早熟女童腺垂体前叶高度与体内性激素水平的相关性研究[J]. 安徽医学, 2020, 41(4):60-63.

(2021-07-08 收稿)

(本文编校:张迪,崔月婷)

研究^[1]报道,复发难治性急性白血病(*acute leukemia, AL*)患者5年总生存期(*overall survival, OS*)不足20%,预后较差。异基因造血干细胞移植成为治疗复发难治性AL的研究热点。临床在开展异基因造血干细胞移植时,人类白细胞抗原(*human leucocyte antigen, HLA*)全相合的同胞供者是首选供者,但获得这类供者的几率较低,尤其是随着中国独生子女家庭越来越多,临床找到此类供者的几率甚至不足10%;单倍体相合的亲属及脐血作为次选供者,相对更易获得,尤其适用于需尽早移植的复发难治性AL患者^[2]。目前,有关直系亲缘间单倍体外周血干细胞移植在复发难治性AL患者中的应用并不少见,许多患者甚至实现了长期生存,但直系亲缘间单倍体外周血干细胞移植存在的免疫重建延迟、移植物抗宿主病(*graftversus host disease, GVHD*)、复发风险仍较HLA全相合的同胞供者异基因造血干细胞移植高^[3],如何改善上述问题也一直是临床面临的难题。目前,研究单倍体相合造血干细胞移植治疗预后的影响因素类报道并不鲜见,但受材料资料、样本数量、样本对象差异等多因素影响,报道结论也不尽相同^[4-5]。鉴于此,本研究回顾性分析接受直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗的41例复发难治性AL患者临床资料,在分析其治疗疗效的基础上进一步分析复发难治性AL患者预后的影响因素,以期对复发性难治性AL的直系亲缘间单倍体外周血干细胞移植治疗及预后改善提供试验依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析2014年1月至2017年4月在四川大学华西医院血液内科接受直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗的41例复发难治性AL患者临床资料。其中,男24例,女17例;年龄5~17岁,平均(11.07 ± 3.22)岁;发病年龄2~17岁,平均(8.63 ± 3.75)岁;白血病类型:急性淋巴细胞白血病(*acutelymphoblastic leukemia, ALL*)24例,急性非淋巴细胞白血病(*chronic non-myelogenous leukemia, ANLL*) M_1 型7例,ANLL M_0 10例;早期复发12例、远期复发8例、难治者21例;肿瘤标记基因:*BCR/ABL*12例、*E2A/PBX1*1例、*ETO/AL*2例、*Fms*样酪氨酸激酶3基因内部串联重复(*FMS-like tyrosine kinase3 internal tandem duplication, FLT3-ITD*)1例;移植前未缓解25例,完全缓解16例;供者为父亲17例、母亲24例;HLA 5/10个位点相合数量13例、6/10个位点相合15例、7/10个位点相合8例、8/10个位点相合4例、9/10个位点相合1例。

纳入标准:①所有患者均符合中华医学会血液学分会发布的《急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011年版)》^[6]中复发难治性AL诊断标准;②供者为患者直系亲属,且年龄<60岁;③患者均行单倍体外周血干细胞移植治疗。排除标准:①合并恶性肿瘤、肺结核等恶性消耗性疾病者;②合并严重肝肾功能损伤者;③供者丙型/乙型肝炎病毒表面抗原阳性者;④艾滋病病毒抗体、梅毒试验阳性者;⑤神经功能障碍者;⑥精神疾病者;⑦合并心血管疾病者。

1.2 方法 观察41例患者接受直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗的疗效[(造血重建成功率、急性移植物抗宿主病(*acute graftversus host disease, aGVHD*)、慢性移植物抗宿主病(*chronic graft versus host disease, cGVHD*)、不良反应发生率及原发疾病复发情况];绘制Kaplan-Meier曲线分析患者2年、3年累积无病生存率,采用单因素COX回归及多因素COX回归分析复发难治性AL患者直系亲属外周血单倍体干细胞移植预后的影响因素。

1.2.1 直系亲缘间单倍体外周血干细胞移植治疗 所有患者均接受直系亲缘间单倍体外周血干细胞移植治疗,患者直系亲属供者预处理方案为改良mBuCy+ATG-F方案。操作方法:直系亲属供者在预处理前5d入院,于7:30皮下注射重组人粒细胞集落刺激因子,间隔12h再次皮下注射,两次注射总剂量为 $5 \mu\text{g}/(\text{kg} \cdot \text{d})$,连续注射5d,动态监测供者外周血细胞计数、形态性质分类、 $\text{CD}34^+$ 细胞计数,若白细胞计数 $\geq 40 \times 10^9/\text{L}$,且外周血单个核细胞比例>20%,则应用Cobe Spectra血细胞分离机采集供者外周血造血干细胞,流式细胞仪分析造血干细胞悬液,采集完立即回输,会输过程中需密切注意患者生命体征变化,给予心电监护;若回输有核细胞数 $< 4 \times 10^8/\text{kg}$, $\text{CD}34^+$ 细胞数 $< 4 \times 10^6/\text{kg}$,则于次日再次采集外周血造血干细胞一次;并参照文献^[7]积极防治移植物抗宿主病(*graftversus host disease, GVHD*)及肝窦阻塞综合征、间质性炎症、感染、出血性膀胱炎、胃肠道菌群失调等并发症;记录患者造血功能是否重建成功(持续3天中性粒细胞数 $\geq 0.5 \times 10^9/\text{L}$ 、连续1周不输注血小板,血小板 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$ 提示造血功能重建成功),统计复发难治性AL患者II~IV度,aGVHD、cGVHD及感染、纯红再障、脏器衰竭等移植相关不良反应发生情况。

1.2.2 随访 患者通过电话、网络通讯或定期门诊复查方式接受随访,以死亡、失访为随访终点事件,随访截至2017年6月,记录其生存情况。

1.3 统计学方法 采用 SPSS 19.0 软件对数据进行统计分析,符合正态分布且方差齐性的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料采用 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,计数资料用百分比表示,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 移植治疗效果 41 例患者平均回输有核细胞数 $(5.98 \pm 1.45) \times 10^8/\text{kg}$ 、回输 $\text{CD}34^+$ 细胞数 $(5.46 \pm 2.12) \times 10^6/\text{kg}$ 、中性粒细胞植入中位时间 12(9,18) d、血小板植入中位时间 15(12,55) d;所有患者移植后一个月经微卫星标记、性染色体及血型检测证实为完全供者嵌合体,造血重建成功。

2.2 移植后 GVHD 发生情况 移植 100 d 内,患者发生 II ~ IV 度 aGVHD 32 例,其中 14 例皮肤 II 度 aGVHD、6 例肠道 II 度 aGVHDaGVHD、3 例肝脏 III 度 aGVHD、3 例肠道 III 度 aGVHD、6 例皮肤 IV 度 aGVHD; aGVHD 总发生率为 78.04% (32/41),其中 4 例死于急性肠道排斥反应;另 37 例移植后存活超过 100 d,4 例发生 cGVHD,cGVHD 总发生率为 10.81% (4/37)。

2.3 移植后不良反应发生率 移植后不良反应发生率为 34.14% (14/41)。其中 6 例(14.63%)死于重度感染[(肺部感染 3 例(7.32%)、中枢神经系统感染 2 例(4.88%)、肠道感染 1 例(2.44%)],1 例(2.44%)死于淋巴细胞增殖性疾病,1 例(2.44%)心脏骤停为使用蒽环类药物后出现的并发症,1 例(2.44%)死于多脏器衰竭,1 例(2.44%)癫痫样抽搐,1 例(2.44%)睾丸黑曲,另 2 例(4.88%)纯红再障患者移植后 6 个月、11 个月时血红蛋白恢复至正常范围。

2.4 复发难治性 AL 患者移植治疗预后的单因素 COX 分析 41 例患者随访时间为 1 ~ 47 个月,平均 (18.54 ± 12.47) 个月,原发疾病复发 13 例,复发率 31.70%;平均无复发生存时间为 (24.73 ± 3.28) 个

月,中位无复发生存时间为 25 个月,2 年、3 年累积无复发生存率分别为 56.10%、44.20%。见图 1。以患者性别(男 = 1、女 = 2)、年龄、发病年龄、回输有核细胞数量、 $\text{CD}34^+$ 细胞数、中性粒细胞植入时间、血小板植入时间、ANL M_0 (是 = 1、否 = 0)、ANLL M_1 型(是 = 1、否 = 0)、ANLL M_0 型(是 = 1、否 = 0)、早期复发(是 = 1、否 = 0)、远期复发(是 = 1、否 = 0)、难治者(是 = 1、否 = 0)、BAR/ABL 基因(是 = 1、否 = 0)、E2A/PBX1 基因(是 = 1、否 = 0)、ETO/AL 基因(是 = 1、否 = 0)、FLT3 - ITD 基因(是 = 1、否 = 0)、供者亲属关系(母亲 = 1、父亲 = 2)、HLA 相合位点数量(HLA 5/10 个位点相合数量 = 0、6/10 个位点相合 = 1、7/10 个位点相合 = 2、8/10 个位点相合 = 3、9/10 个位点相合 = 4)、移植前状态(缓解 = 0、未缓解 = 1)、GVHD(无 = 0、I ~ II 型 = 1、III ~ IV 型 = 2)、复发(是 = 1、否 = 0)、不良反应(有 = 1、无 = 0)等相关指标作为协变量,生存时间为时间变量,死亡为状态变量行单因素 COX 回归分析,结果显示 FLT3 - ITD、供者亲属关系、HLA 相合位点数量、复发、不良反应均是经直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗的复发难治性 AL 预后的影响因素($P < 0.05$)。见表 1。

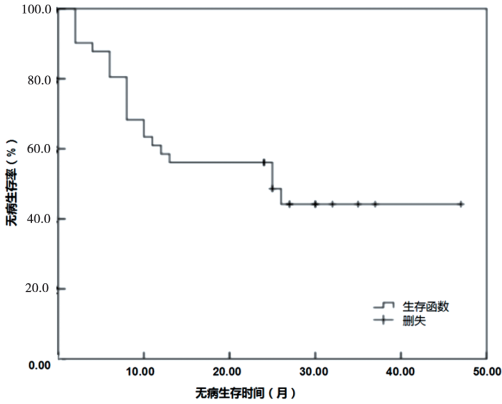


图 1 复发难治性 AL 患者的 Kaplan - Meier 生存分析

表 1 复发难治性 AL 患者移植治疗预后的单因素 COX 分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
性别	1.518	0.893	2.890	0.090	4.563	0.793 ~ 26.266
年龄	0.104	0.067	2.409	0.121	1.110	0.973 ~ 1.265
发病年龄	-0.047	0.106	0.197	0.658	0.954	0.775 ~ 1.174
回输有核细胞数量	0.229	0.335	0.467	0.495	1.257	0.652 ~ 2.424
$\text{CD}34^+$ 细胞数	-0.771	0.521	2.190	0.140	0.463	0.167 ~ 1.284
中性粒细胞植入时间	-0.852	0.446	3.649	0.057	0.427	0.178 ~ 1.022
血小板植入时间	-0.163	0.581	0.079	0.779	0.850	0.272 ~ 2.653
疾病类型						
ALL	-2.167	1.919	1.275	0.259	0.115	0.003 ~ 4.925
ANLL M_1 型	1.971	1.012	3.793	0.052	7.178	0.988 ~ 52.171
ANLL M_0 型	-1.425	0.965	2.181	0.140	0.241	0.036 ~ 1.594

续表 1

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
复发难治性类型						
早期复发	-1.873	1.121	2.792	0.095	0.154	0.017 ~ 1.383
远期复发	1.050	0.970	1.172	0.279	2.858	0.427 ~ 19.129
难治者	1.127	0.969	1.353	0.245	3.086	0.462 ~ 20.620
肿瘤标记基因						
BAR/ABL	1.459	0.817	3.189	0.075	4.302	0.867 ~ 21.334
E2A/PBX1	-1.469	1.012	2.107	0.147	0.230	0.032 ~ 1.673
ETO/AL	1.120	0.857	1.708	0.192	3.065	0.571 ~ 16.440
FLT3 - ITD	-1.257	0.503	6.245	0.013	0.285	0.106 ~ 0.763
供者亲属关系	1.853	0.803	5.325	0.022	6.379	1.322 ~ 30.780
HLA 相合位点数量 - HLA5/10 个位点相合						
6/10 个位点相合	1.736	1.225	2.008	0.157	5.675	0.514 ~ 62.615
7/10 个位点相合	1.828	0.820	4.970	0.026	6.221	1.247 ~ 31.038
8/10 个位点相合	1.622	0.622	6.800	0.009	5.063	1.496 ~ 17.135
9/10 个位点相合	1.193	0.927	1.656	0.199	3.297	0.536 ~ 20.286
移植前未缓解	1.318	0.996	1.751	0.186	3.736	0.530 ~ 26.316
GVHD						
I ~ II 型	-1.350	1.011	1.783	0.182	0.259	0.036 ~ 1.881
III ~ IV 型	-0.997	1.243	0.643	0.423	0.369	0.032 ~ 4.218
复发	-1.029	0.336	9.379	0.002	0.357	0.185 ~ 0.690
不良反应	-1.241	0.420	8.731	0.003	0.289	0.127 ~ 0.658

注:ALL 表示急性淋巴细胞白血病,HLA 表示人类白细胞抗原,GVHD 表示移植抗宿主病。

2.5 患者移植治疗预后的多因素 COX 分析 将单因素 COX 分析有统计学意义的变量肿瘤标记基因 FLT3 - ITD(是 = 1、否 = 0)、供者亲属关系(母亲 = 1、父亲 = 2)、HLA 相合位点数量(HLA 5/10 个位点相合 = 0、7/10 个位点相合 = 1、8/10 个位点相合 = 2)、复发(是 =

1、否 = 0)、不良反应(有 = 1、无 = 0)作为协变量,生存时间为时间变量,死亡为状态变量进一步行多因素 COX 分析,结果显示复发、不良反应是复发难治性 AL 患者直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗预后不良的危险因素($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 复发难治性 AL 患者移植治疗预后的多因素 COX 分析

变量	回归系数	标准误	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI
FLT3 - ITD	-2.571	1.457	3.114	0.078	0.076	0.004 ~ 1.329
供者亲属关系	1.645	1.022	2.591	0.108	5.171	0.699 ~ 38.402
HLA 相合位点数量 - 5 个位点						
7 个位点相合	2.058	1.113	3.419	0.065	7.830	0.884 ~ 69.372
8 个位点相合	1.968	1.021	3.715	0.054	7.156	0.967 ~ 52.940
复发	-6.029	1.838	10.758	0.001	0.002	0.000 ~ 0.088
不良反应	-9.942	2.620	14.405	<0.001	0.000	0.000 ~ 0.008

3 讨论

AL 患者中,约 40% ~ 45% 年轻人、10% ~ 20% 的老年人可通过标准化疗治愈,对于复发难治性 AL 患者,其接受化疗的治愈率仅为 10% 左右,造血干细胞移植是治愈此类患者的唯一途径,但人类白细胞抗原全相合的同胞供者及无血缘供者缺乏限制高危复发难治性白血病挽救性移植时机^[8-9]。随着单倍体移植技术的发展,父母作为直系亲属供者的单倍体移植技术被逐渐应用于恶性血液疾病的临床治疗^[10]。本研究探析以父母为供者的外周血单倍体干细胞移植治疗复

发难治性 AL 患者的临床疗效及其预后影响因素,旨在为复发性难治性 AL 的直系亲缘间单倍体外周血干细胞移植治疗及预后改善提供参考。

本组资料显示,41 例患者治疗后所有患者经微卫星标记、性染色体及血型检测证实为完全供者嵌合体,造血重建成功,提示直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗复发难治性 AL 效果良好,可取得满意的造血功能重建率。但本研究显示,复发难治性 AL 患者 II ~ IV 度 aGVHD、cGVHD 及移植后不良反应发生率为分别为 78.04%、10.81%、34.41%,提示直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗复发难治性 AL 具相对

较高的 GVHD 及不良反应。此与万鼎铭等^[11]报道的父母供者外周单倍体干细胞移植儿童复发难治性 AL 的 II ~ IV 度 aGVHD 发生率 71.2% (25/35), cGVHD 发生率为 42.9% (15/35) 相近。分析原因:临床为促进植入,减少排斥反应,接受直系亲属外周血单倍体干细胞移植的复发难治性 AL 患者所接受的移植前预处理强度更高,移植后免疫抑制药物更强,上述因素导致患者免疫力低下,更易暴露于危险因素中;再者,也正因 HLA 不全相合,排异反应也相对更严重,因此此类患者具相对更高的 GVHD 及不良反应。但本研究还显示 41 例复发难治性 AL 患者 2 年、3 年累积无病生存率分别为 56.10%、44.20%,这与吕梦楠等^[12]的研究结果相近。由此可见,直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗复发难治性 AL 虽具一定比例的 GVHD 及不良反应,但仍可取得良好的生存获益,分析直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗复发难治性 AL 效果良好的原因与其较强的移植抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应和较强的预处理有关,后者有利于残留白血病的消除。

本研究通过 COX 多因素分析发现仅复发、不良反应是复发难治性 AL 患者直系亲属外周血单倍体干细胞移植治疗预后不良的危险因素,此与既往报道^[13-14]结果类似。不良反应的发生可直接增加死亡风险,而复发不仅直接影响无病生存期,复发患者即使接受二次采集进行供者干细胞输注及供者淋巴细胞输注来增强 GVL 效应,但同样伴随 GVHD 及不良反应风险,从而增加预后不良风险。

综上所述,直系亲属单倍体造血干细胞移植治疗复发难治性 AL 患者可取得一定临床获益,但不良反应及复发与此类患者预后生存密切相关。但基于本研究在样本数量少、可能存在一定统计学误差,尤其是 FLT3-ITD、供者亲属关系、人类白细胞抗原相合位点数量与复发难治性 AL 患者生存预后关系仍有待采集大样本后深入探讨。

参考文献

- [1] NONG Q, ZHANG C, LIU Q, et al. Effect of daunorubicin on acute promyelocytic leukemia cells using nuclear magnetic resonance spectroscopy-based metabolomics[J]. Environ Toxicol Pharmacol, 2020, 78(8):103382-103390.
- [2] 肖函,王欣,罗小华,等. 非高危急性髓系白血病患者首次完全缓解后行自体与异基因外周血造血干细胞移植的疗效对

比[J]. 第三军医大学学报, 2020, 42(17):1717-1723.

- [3] ATILLA E, ATILLA P A, BOZDA Ğ S C, et al. A review of infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantations[J]. Infection, 2017, 45(4):1-9.
- [4] LE BOURGEOIS A, LABOPIN M, MARÇAIS A, et al. Sequential allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for active refractory/relapsed myeloid malignancies: results of a reduced-intensity conditioning preceded by clofarabine and cytosine arabinoside, a retrospective study on behalf of the SFGM-TC[J]. Ann Hematol, 2020, 99(8):1855-1862.
- [5] RASHIDI A, WEISDORF D J, BEJANYAN N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults[J]. Br J Haematol, 2018, 181(1):27-37.
- [6] 中华医学会血液学分会. 急性髓系白血病(复发难治性)中国诊疗指南(2011 年版)[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32(12):887-888.
- [7] 郑静静, 谢新生, 万鼎铭, 等. HLA 单倍体相合与全相合外周血造血干细胞移植后的急性移植抗宿主病[J]. 中国组织工程研究, 2014, 18(14):2226-2231.
- [8] CANAANI J, SAVANI B N, LABOPIN M, et al. Impact of ABO incompatibility on patient outcome in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia - a report from the acute leukemia working party of the EBMT[J]. Haematologica, 2017, 102(6):1066-1074.
- [9] ZHANG B, ZHOU J, YU F, et al. Alternative donor peripheral blood stem cell transplantation for the treatment of high-risk refractory and/or relapsed childhood acute leukemia: a randomized trial[J]. Exp Hematol Oncol, 2020, 9(1):5-9.
- [10] 薛磊, 杨会志, 王兴兵, 等. 尼洛替尼与伊马替尼治疗慢性粒细胞白血病早期临床疗效比较[J]. 安徽医学, 2018, 39(8):944-947.
- [11] 万鼎铭, 孙琳琳, 谢新生, 等. 外周血单倍体造血干细胞移植治疗成人急性淋巴细胞白血病:监测微小残留病及干预复发[J]. 中国组织工程研究, 2018, 22(9):1413-1418.
- [12] 吕梦楠, 姜尔烈, 何伟, 等. 自体与同胞全相合造血干细胞移植治疗 Ph+ 急性淋巴细胞白血病的疗效比较[J]. 中华血液学杂志, 2020, 41(5):373-378.
- [13] RASHIDI A, WEISDORF D J, BEJANYAN N. Treatment of relapsed/refractory acute myeloid leukaemia in adults[J]. Br J Haematol, 2018, 181(1):27-37.
- [14] 于文静, 王昱, 许兰平, 等. 供受者性别组合对急性白血病单倍体相合造血干细胞移植预后的影响[J]. 中华血液学杂志, 2018, 39(5):398-403.

(2021-6-23 收稿)

(本文编校:胡欣,刘菲,蔡济寰)