

· 论 著 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.02.002

150 例异基因造血干细胞移植治疗恶性血液病的疗效分析*

卢英豪¹, 王季石^{1△}, 张 燕¹, 赵 鹏¹, 徐吉兵²

(1. 贵州医科大学附属医院血液科/贵州省造血干细胞移植中心, 贵阳 550004;

2. 贵州省安顺市人民医院血液科 561000)

[摘要] **目的** 分析异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗恶性血液病的疗效及安全性,探讨移植相关并发症及影响预后的因素。**方法** 回顾性分析 2010 年 6 月至 2015 年 6 月贵州医科大学附属医院造血干细胞移植中心行 allo-HSCT 的 150 例恶性血液病患者的病历资料。按照供者类型不同,将其分为同胞全相合移植组($n=52$)和单倍体移植组($n=98$)。所有患者均采用改良白消安/环磷酰胺(BU/CY)为预处理方案,单倍体移植组加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG),移植抗宿主病(GVHD)的预防采用短疗程甲氨蝶呤+环孢素 A+吗替麦考酚酯,对 150 例患者疗效、安全性及移植相关并发症进行分析。**结果** 150 例患者经血型、染色体或 DNA 多态性检测证实均达到完全供者细胞植入,同胞全相合移植组平均中性粒细胞及血小板重建时间为移植后 12 d 和 16 d,单倍体移植组平均中性粒细胞及血小板重建时间为移植后 13 d 和 16 d。150 例患者中,59 例(39.3%)患者出现口腔黏膜溃疡,47 例(31.3%)患者移植后 100 d 内发生细菌和(或)真菌感染,41 例(27.3%)患者移植后 100 d 内发生巨细胞病毒感染,48 例(32.0%)患者发生急性 GVHD,43 例(28.7%)患者发生慢性 GVHD。随访 1~60 个月,中位随访时间 23 个月。115 例(76.7%)患者无病存活,其中同胞全相合移植组 38 例(73.1%,38/52),单倍体移植组 77 例(78.6%,77/98)。35 例(23.3%,35/150)患者死亡,其中同胞全相合移植组死亡 14 例(26.9%,14/52),单倍体移植组死亡 21 例(21.4%,21/98)。死因分析发现,12 例(8.0%)因移植相关并发症死亡,其中 5 例(3.3%)因严重感染,7 例(4.7%)因急性 GVHD;23 例(15.3%)患者因原发病复发死亡。两组患者生存率及死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** allo-HSCT 治疗恶性血液病安全有效,单倍体移植的疗效与安全性接近全相合移植,急性 GVHD 和感染是严重影响移植疗效和预后的危险因素,需早期预防。

[关键词] 造血干细胞移植;血液肿瘤;手术后并发症;治疗结果

[中图分类号] R457.7

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)02-0148-03

Curative effect analysis of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for 150 patients with hematological malignancies*

Lu Yinghao¹, Wang Jishi^{1△}, Zhang Yan¹, Zhao Peng¹, Xu Jibing²

(1. Department of Hematology, the Affiliated Hospital of Guizhou Medical University/Hematopoietic Stem Cell

Transplantation Center of Guizhou Province, Guiyang, Guizhou 550004, China; 2. Department of

Hematology, People's Hospital of Anshun City, Anshun, Guizhou 561000, China)

[Abstract] **Objective** To evaluate the efficacy and safety and to analyze related complications and potential prognostic factors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation(allo-HSCT) on hematological malignancies. **Methods** Patients with hematological malignancies who underwent allo-HSCT from June 2010 to June 2015 were investigated in this retrospective study. According to the donor types, it was divided into compatriots sibling-matched transplantation group ($n=52$) and haploid transplantation group ($n=98$). The preconditioning regimens were busulfan/cyclophosphamide, and anti-thymocyte globulin were needed in haploid transplantation group. Short-term methotrexate + cyclosporine A + mycophenolate mofetil were used for prevention of graft-versus-host disease. The efficacy and safety and related complications of allo-HSCT were analyzed. **Results** All patients achieved full donor type engraftment, which was identified by blood type, chromosome test and DNA polymorphism. The mean times of neutrophil and platelet engraftment were 12 d and 16 d in compatriots sibling-matched transplantation group and 13 d and 16 d in haploid transplantation group, respectively. 59 cases (39.3%) patients were oral mucosa ulcer, 47 patients (31.3%) were bacteria and/or fungal infection, 41 cases (27.3%) patients were CMV infection, 48 cases (32.0%) were acute GVHD, 43 patients (28.7%) were chronic GVHD. The median follow-up time of 23 months (1—60 months), 115 patients (76.7%, 115/150) were disease-free survival, including 38 cases (73.1%, 38/52) in compatriots sibling-matched transplantation group, 77 cases (78.6%, 77/98) in haploid transplantation group; 35 cases (23.3%, 35/150) patients were died, including 14 cases (26.9%, 14/52) in compatriots sibling-matched transplantation group, 21 cases (21.4%, 21/98) in haploid transplantation group. Death cause analysis showed that 12 cases (8.0%) complications from transplantation related death, of which 5 cases (3.3%) were severe infection, 7 cases (4.7%) caused by acute GVHD, 23 cases (8.7%) patients died because of the primary disease recurrence. The survival rate and mortality was similar between the two groups ($P>0.05$). **Conclusion** Allo-HSCT is safe and effective treatment in hematological malignancies. The curative effect and security with haploid transplantation were similar to compatriots sibling-matched transplantation. It is necessary to prevent prognostic impact factors such as acute GVHD and infection early.

[Key words] hematopoietic stem cell transplantation; hematological neoplasms; complicative complication; treatment outcome

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81070444, 81270636);贵阳市科技局筑科合同(筑科合同[2014]001[47]号)。作者简介:卢英豪(1975—),副主任医师,在读博士,主要从事干细胞移植研究。△ 通讯作者, E-mail: wangjishi9646@163.com。

恶性血液病基本的治疗方法是放射治疗、化学治疗,其目的是减少肿瘤负荷,延长患者生存期。造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)的最佳时机是在化疗药物治疗后,在患者完全缓解的基础上进行,其总生存率、无病生存率及复发率均优于常规放射治疗、化学治疗,因此,HSCT 是目前治疗恶性血液病最有效的治疗手段^[1]。近年来,随着干细胞移植技术的成熟及发展,HSCT 越来越成为恶性血液病患者的首选治疗方案。本研究对贵州医科大学附属医院造血干细胞移植中心 2010 年 6 月至 2015 年 6 月采用异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗的 150 例恶性血液病患者的疗效、安全性及移植相关并发症进行分析,现将研究结果报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取 2010 年 6 月至 2015 年 6 月于贵州医科大学附属医院造血干细胞移植中心接受 allo-HSCT 治疗的 150 例恶性血液病患者为研究对象。其中,男 92 例,女 58 例,年龄 7~58 岁,中位年龄 41 岁。按照移植供者类型的不同分为同胞全相合移植组和单倍体移植组。同胞全相合移植组 52 例,其中,急性白血病 44 例,慢性粒细胞白血病慢性期 7 例,骨髓增生异常综合征 1 例,采用人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)全相合的同胞异基因外周血干细胞移植(allo-PBSCT);单倍体移植组中 98 例,其中,急性白血病 76 例,慢性粒细胞白血病加速期 12 例,慢性粒细胞白血病急变期 7 例,骨髓增生异常综合征 3 例,采用单倍体异基因骨髓+PB-SCT。所有入选患者诊断参考张之南等^[2]的《血液病诊断及疗效标准》,且具有临床移植指征。

1.2 预处理方案 改良白消安/环磷酰胺(BU/CY)方案(同胞全相合移植组 52 例患者):羟基脲 80 mg/kg 口服, d-10; +Ara-C 2 g/m² 静脉滴注,维持 3 h, d-9; +BU 0.8 mg·kg⁻¹·(6 h)⁻¹ 静脉滴注, d-8~d-6; +CY 1.8 g·m⁻²·d⁻¹ 静脉滴注, d-5~d-4; +司莫司汀 250 mg/m² 口服, d-3。改良的 BU/CY+兔抗人胸腺免疫球蛋白(anti-thymocyte globulin, ATG)方案(单倍体相合移植组 98 例患者):Ara-C 4 g·m⁻²·d⁻¹ 静脉滴注,维持 3 h, d-10~d-9; +BU 0.8 mg·kg⁻¹·(6 h)⁻¹ 静脉滴注, d-8~d-6; +CY 1.8 g·m⁻²·d⁻¹ 静脉滴注, d-5~d-4; +司莫司汀 250 mg/m² 口服, d-3; ATG 2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, d-5~d-2。急性淋巴细胞白血病、急性髓系白血病 M4 型和急性髓系白血病 M5 型患者加用依托泊苷 20~30 mg/kg, 分 2~4 d 给予。

1.3 造血干细胞动员及采集 所有供者外周血干细胞动员采用粒细胞集落刺激因子(G-CSF)10 μg·kg⁻¹·d⁻¹ 连续皮下注射 5~6 d, 于第 4~6 d 采用 COM. TEC 血细胞分离机采集外周血干细胞,每次采集循环血量为 10 L 左右。所有患者采集的干细胞不经处理,采集后立即经中心静脉置管直接输注给患者,输注前予地塞米松 5 mg 静脉注射,5%碳酸氢钠 250 mL 静脉滴注。移植后+6 d 开始给予 G-CSF 5~10 μg·kg⁻¹·d⁻¹, 连续皮下注射至白细胞(WBC)计数升高至 10×10⁹/L 以上停用。

1.4 支持治疗及主要并发症的预防

1.4.1 一般支持治疗 所有患者移植前行全面体检,清除口腔、咽、耳鼻道、呼吸道及肛周等感染灶;以 1:2 000 的洗必泰药浴后进入百级层流洁净室进行移植前预处理,直到中性粒细

胞达 2.0×10⁹/L 以上;给予复方丹参、低分子肝素、前列地尔等预防肝静脉闭塞病,同时给予复方新诺明预防卡氏肺囊虫肺炎、更昔洛韦预防巨细胞病毒感染,给予氟康唑、伊曲康唑或米卡芬净预防真菌感染,每周检测是否有巨细胞病毒感染。根据血常规情况给予成分输血支持治疗,维持血红蛋白在 60 g/L 以上,血小板大于 20×10⁹/L。同胞全相合移植组患者所用血制品均经白细胞过滤或辐照后输注。

1.4.2 移植抗宿主病(GVHD)的预防 两组患者 GVHD 的预防均采用甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)+环孢菌素 A(cyclosporine, CSA)+吗替麦考酚酯(mycophenolate mofetil, MMF)方案:MTX 15 mg/m², d1; 10 mg/m², d3 和 d6; +CSA 1.5~2.0 mg·kg⁻¹·d⁻¹, d-9 开始静脉滴注,能进食后改为口服,根据血药浓度调整剂量,维持血清 CSA 浓度在 150~250 μg/L 范围内;MMF 胶囊 0.5 g/12 h 口服, d0~d28,单倍体移植组患者使用至移植后 90 d,单倍体移植组患者加用兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹, d-5~d-2。

1.4.3 出血性膀胱炎的预防 患者在预处理期间给予水化、碱化尿液,同时给予呋塞米利尿,在每次应用环磷酰胺时给予美司钠解救预防出血性膀胱炎,分别在静脉滴注环磷酰胺前及输注环磷酰胺后 4、8 h 给予,美司钠总量为环磷酰胺的 160%。

1.5 移植成活检测 移植后连续 3 d 中性粒细胞绝对值大于或等于 0.5×10⁹/L,连续 7 d 不输 PLT 的情况下 PLT≥20×10⁹/L 为临床植入指标。allo-HSCT 治疗患者中,供受者性别不同的检查性染色体,性别相同的检查 DNA 指纹图检测嵌合状态,供受者血型不同的检查 A、B、O 血型。

1.6 复发的检测 复发包括血液学及细胞遗传学复发。患者造血重建后每周检查血常规 1~2 次;移植后第 15、30、60、90 天复查骨髓细胞学,此后每 3 个月复查 1 次,1 年后改为每 6 个月复查 1 次。骨髓细胞学检查的同时送染色体、白血病微小残留病灶检查。

1.7 统计学处理 采用 SPSS11.5 软件进行分析处理,呈正态分布的计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,比较采用 *t* 检验,率的比较采用 χ^2 检验,以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 外周血干细胞的采集 所有患者干细胞动员均 1 次获得成功,一般采集 1~3 次,同胞全相合移植组采集的干细胞平均数量为 CD34⁺ 细胞数(5.78±1.31)×10⁶/kg 受体体质量,单个核细胞数(MNC)为(8.86±1.42)×10⁸/kg 受体体质量;单倍体移植组采集的干细胞平均数量为 CD34⁺ 细胞数(5.97±1.12)×10⁶/kg 受体体质量, MNC 为(8.92±1.03)×10⁸/kg 受体体质量;经过 *t* 检验计算两组 CD34⁺ 细胞及 MNC 比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。

2.2 造血功能重建 150 例(100%)患者均成功获得造血重建,移植后中性粒细胞大于或等于 0.5×10⁹/L、PLT≥20×10⁹/L 的平均天数在同胞全相合移植组为移植后 12 d 和 16 d,单倍体移植组为移植后 13 d 和 16 d,两组间比较差异无统计学意义(*P*>0.05)。150 例患者造血重建后均经性染色体或 DNA 指纹图检测证实为完全嵌合体,供受者血型不同的,受者血型转为供者血型,即 150 例患者均达到完全供者植入。

2.3 移植常见并发症及其处理

2.3.1 口腔溃疡 本研究中 59 例(39.3%, 59/150)在移植期

间出现口腔黏膜溃疡,给予 2.5%碳酸氢钠+复合维生素 B+制霉菌素漱口及康复新口服,同时加强口腔护理,所有患者都在干细胞植入后口腔溃疡渐愈合。

2.3.2 感染 47 例(31.3%,47/150)患者在移植后 100 d 内发生细菌和(或)真菌感染,5 例(3.3%,5/150)患者因严重感染发生移植相关感染死亡,其中,4 例因肺部感染死亡,1 例因颅内感染死亡。41 例(27.3%,41/150)患者在移植后 100 d 内发生巨细胞病毒感染,其中同胞全相合移植组 9 例(17.3%,9/52),单倍体移植组 32 例(32.7%,32/98),两组比较差异有统计学意义($P<0.05$)。给予静脉滴注丙种球蛋白增强免疫力,同时给予更昔洛韦或膦甲酸钠抗病毒,所有患者巨细胞病毒感染得到有效控制。

2.3.3 GVHD 本研究中 48 例(32.0%)患者发生急性 GVHD,43 例(28.7%)患者发生慢性 GVHD。同胞全相合移植组患者急性 GVHD 的发生率为 30.8%(16/52),其中,Ⅲ~Ⅳ度 GVHD 发生率为 7.7%(4/52),2 例患者因严重肠道 GVHD 未能控制而发生移植相关死亡,慢性 GVHD 的发生率为 28.8%(15/52);单倍体移植组患者急性 GVHD 的发生率为 32.7%(32/98),其中,Ⅲ~Ⅳ度 GVHD 发生率为 8.2%(8/98),5 例患者因 GVHD 未能控制而发生移植相关死亡,慢性 GVHD 的发生率为 28.6%(28/98)。慢性 GVHD 主要表现为皮肤色素沉着、干燥性角膜结膜炎综合征、闭塞性细支气管炎、口腔黏膜炎、继发糖尿病等。

2.3.4 出血性膀胱炎 移植术后 31 例(20.7%,31/150)患者出现肉眼血尿,诊断为出血性膀胱炎,其中,同胞全相合移植组患者 10 例,Ⅳ度出血性膀胱炎 1 例;单倍体移植组患者 21 例,Ⅳ度出血性膀胱炎 3 例。两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。给予大量水化、碱化及抗病毒、抗排异等处理,所有患者出血性膀胱炎都能得到有效控制。

2.4 随访 所有患者随访 1~60 个月,中位随访时间 23 个月。115 例(76.7%,115/150)患者无病生存,其中,同胞全相合移植组 38 例(73.1%,38/52),单倍体移植组 77 例(78.6%,77/98)。35 例(23.3%,35/150)患者死亡,12 例(8.0%)因移植相关并发症死亡,23 例(15.3%)患者因原发病复发死亡。同胞全相合移植组 14 例(26.9%,14/52)死亡,单倍体移植组 21 例(21.4%,21/98)死亡。经 χ^2 检验,两组患者生存率及死亡率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3 讨论

化学药物治疗是恶性血液病传统治疗方法,化学治疗后骨髓抑制期出现严重感染、出血等风险,严重危及患者生命。临床实践证明,allo-HSCT 比较化学药物治疗可以显著降低疾病的复发率^[3]。近年来,随着对造血干细胞特性、移植免疫及 HLA 配型等基础研究的不断深入及新免疫抑制剂、抗感染药物的出现和移植方案的优化,allo-HSCT 逐渐成为迄今为止治疗恶性血液病最有效的方法,也是目前惟一可能根治恶性血液肿瘤最有效治疗手段^[4-5]。

HLA 全相合同胞供者一直是 allo-HSCT 的最佳供者,但由于中国计划生育独生子女政策的出台,患者找到 HLA 全相合同胞概率减低,在无合适亲缘全相合供体的情况下,单倍体移植已经越来越多地应用于临床。本文对 150 例恶性血液病患者进行 allo-HSCT,其中包括同胞全相合移植 52 例和单倍体移植 98 例,结果发现两组患者均完全获得造血重建,随访

发现,单倍体移植组的疗效及生存情况接近全相合移植组,这与 Lu 等^[6]、Huang 等^[7]报道一致。

GVHD 是 allo-HSCT 尤其是单倍体干细胞移植极为重要的常见并发症,也是移植相关死亡常见原因。在 HSCT 的临床实践中发现,GVHD 的发生率和严重程度主要与 A、B、O 血型不合、预处理中采用全身照射、单用 CSA 预防 GVHD 有关,而其严重程度与患者年龄、HLA 相合程度、移植后有无感染密切相关^[8]。有研究表明,单倍体移植前给予 ATG 可以抑制和清除受者淋巴细胞预防超急性排斥反应,还可以在体内抑制免疫重建后 T 淋巴细胞的反应,对预防早期重度急性 GVHD 有积极作用^[9]。本研究在单倍体移植组预处理方案中加用 ATG,采用短程 MTX 联合 CSA、MMF 预防 GVHD,有效降低了单倍体移植组 GVHD 的发生率及严重程度。

恶性血液病 allo-HSCT 有 2 个影响预后的主要危险因素,一个是移植相关并发症死亡率,另一个是复发相关死亡率^[10]。过去的一些减轻移植死亡率的研究并未见效,比如去除 T 细胞减轻 GVHD,能降低移植相关并发症死亡率,却增加了复发风险^[11]。同样,采用高强度化学治疗或高剂量放射治疗降低复发相关死亡率却增加因器官损害、感染或 GVHD 所致的死亡率^[12]。

感染是移植术后的严重并发症和显著影响预后的危险因素^[13]。本研究中,移植术后 100 d 内,有 47 例受者发生感染,12 例移植相关死亡的受者中,有 5 例因感染死亡,可见感染仍是术后常见的并发症,且严重影响受者的预后。

此外,移植后原发病复发是导致 allo-HSCT 失败的重要因素,预防和治疗复发主要集中在细胞(T 细胞、自然杀伤细胞)、细胞因子或基于抗体的治疗策略来增强移植抗肿瘤效应或避开免疫逃逸。多因素影响疾病复发,其中 HLA 相合程度和供者来源是其主要原因,移植后 GVHD 对自身组织器官造成损伤的同时也带来一定的移植抗白血病效应(GVL)。有研究报道,移植后早期行供者淋巴细胞输注(DLI)可发挥 GVL 效应,可降低移植后疾病复发,DLI 能增加急性慢性 GVHD 风险,大多数研究显示 DLI 与 GVHD 的发生密切相关^[14],但若复发后行 DLI 效果不佳。该报道中,23 例(15.3%)患者因原发病复发死亡,因此,如何有效防治恶性血液病患者移植后复发仍是临床上棘手的问题^[15]。

综上所述,allo-HSCT 是目前治疗恶性血液病安全有效的方法,可使多数患者获得长期生存,但移植后 GVHD 和感染的发生一定程度上影响了患者移植疗效和预后,需早期预防。此外,移植后复发的治疗策略尚有待进一步研究探讨。

参考文献

- [1] Wu T, Lu DP. Blood and marrow transplantation in the People's Republic of China[J]. Bone Marrow Transplant, 2008,42 suppl 1(4):S73-75.
- [2] 张之南,沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3 版. 北京:科学出版社,2007.
- [3] Blaise D, Vey N, Faucher C, et al. Current status of reduced-intensity-conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia[J]. Haematologica, 2007,92(4):533-541.
- [4] Zhao XF, Mao XF, Wan DM, et al. Modified(下转第 155 页)

- preliminary finite element analysis of gunshot wounds to the human mandible[J]. *Injury*,2012,43(5): 660-665.
- [7] Chen YB,Miao YY,Xu C,et al. Wound ballistics of the pig mandibular angle:a preliminary finite element analysis and experimental study[J]. *J Biomech*,2010,43(6): 1131-1137.
- [8] Lei T,Xie LX,Tu WB,et al. Development of a finite element model for blast injuries to the pig mandible and a preliminary biomechanical analysis[J]. *J Trauma Acute Care Surg*,2012,73(4): 902-907.
- [9] Combescure A,Gravouil A,Gregoire D,et al. X-FEM a good candidate for energy conservation in simulation of brittle dynamic crack propagation[J]. *Comput Methods Appl Mech Eng*,2008,197(5): 309-318.
- [10] Tutela JP,Verbist DE,Kelishadi S,et al. Traumatic dislocation of the mandibular condyle into the middle cranial fossa in an elderly patient[J]. *J Craniofac Surg*,2013,24(5): 1703-1705.
- [11] Bege T,Menard J,Tremblay J,et al. Biomechanical analysis of traumatic mesenteric avulsion[J]. *Med Biol Eng Comput*,2015,53(2): 187-194.
- [12] Vavalle NA,Moreno DP,Rhyne AC,et al. Lateral impact validation of a geometrically accurate full body finite element model for blunt injury prediction[J]. *Ann Biomed Eng*,2013,41(3): 497-512.
- [13] 雷涛. 下颌骨爆炸伤有限元模型的建立、仿真模拟及生物力学机制的初步研究[D]. 重庆:第三军医大学,2012.
- [14] Di Capua D,Agelet De Saracibar C. A direct elimination algorithm for quasi-static and dynamic contact problems[J]. *Finite Elements in Analysis and Design*,2015,93(1): 107-125.
- [15] Nekkanty S,Yerramshetty J,Kim DG,et al. Stiffness of the endplate boundary layer and endplate surface topography are associated with brittleness of human whole vertebral bodies[J]. *Bone*,2010,47(4): 783-789.
- [16] Liu X,Cao D,Mei H,et al. Effect of particle shapes on effective strain gradient of SiC particle reinforced Aluminum composites[J]. *J Phys Conf Ser*,2013,419(1): 5293-5304.
- [17] Green JO,Nagaraja S,Diab T,et al. Age-related changes in human trabecular bone: relationship between microstructural stress and strain and damage morphology[J]. *J Biomch*,2011(12): 2279-2285.

(收稿日期:2015-08-10 修回日期:2015-09-22)

(上接第 150 页)

- busulfan and cyclophosphamide conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in the treatment of patients with hematologic malignancies[J]. *Transplant Proc*,2014,46(5):1531-1535.
- [5] Jiang Q,Xu LP,Liu DH,et al. Imatinib mesylate versus allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for patients with chronic myelogenous leukemia in the accelerated phase[J]. *Blood*,2011,117(11):3032-3040.
- [6] Lu DP,Dong L,Wu T,et al. Conditioning including anti-thymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation[J]. *Blood*,2006,107(8):3065-3073.
- [7] Huang XJ,Xu LP,Liu KY,et al. Partially matched related donor transplantation can achieve outcomes comparable with unrelated donor transplantation for patients with hematologic malignancies[J]. *Clin Cancer Res*,2009,15(14):4777-4783.
- [8] Takahashil S,Ooil J,Tomonaril A,et al. Comparative single-institute analysis of cord blood transplantation from unrelated donors with bone marrow peripheral blood stem-cell transplants from related donors in adult patients with hematologic malignancies after myeloablative conditioning regimen[J]. *Blood*,2007,109(3):1322-1330.
- [9] Paiano S,Roosnek E,Tirefort Y,et al. Comparing Two Types of Rabbit ATG prior to Reduced Intensity Conditioning Allogeneic Hematopoietic SCT for Hematologic Malignancies[J]. *Bone Marrow Res*,2015:980924.
- [10] Holtan SG,DeFor TE,Aleksandr L,et al. Composite end point of graft-versus-host disease-free, relapse-free survival after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood*,2015,125(8):1333-1338.
- [11] Soiffer RJ,Lerademacher J,Ho V,et al. Impact of immune modulation with anti-T-cell antibodies on the outcome of reduced-intensity allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for hematologic malignancies[J]. *Blood*,2011,117(25):6963-6970.
- [12] Alyea E,Neuberg D,Mauch P,et al. Effect of total body irradiation dose escalation on outcome following T-cell-depleted allogeneic bone marrow transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2002,8(3):139-144.
- [13] 黄文荣,李红华,金香淑,等. 人类白细胞抗原单倍型相合外周血造血干细胞移植治疗血液系统疾病的疗效与安全性[J]. *中华内科杂志*,2013,52(5):390-394.
- [14] Kröger N,Stübig T,Atanackovic D. Immune-modulating drugs and hypomethylating agents to prevent or treat relapse after allogeneic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*,2014,20(2):168-172.
- [15] 周洁,周海侠,张日,等. 17 例 Ph 染色体阳性急性淋巴细胞白血病患者单倍体异基因造血干细胞移植疗效分析[J]. *中华血液学杂志*,2014,35(2):170-172.

(收稿日期:2015-08-10 修回日期:2015-09-26)