DOI:10.16016/j.1000-5404.201601178

移植前状态对难治复发急性淋巴细胞白血病异基因造血干细胞移植预后的影响

曹 晶,唐晓文,崔 巍,朱霞明,孙爱宁,仇惠英,金正明,苗 瞄,陈 锋,马 骁,薛胜利,吴小津,吴德沛
(215006 江苏 苏州,苏州大学附属第一医院江苏省血液研究所,卫生部血栓与止血重点实验室,血液学协同创新中心)

[摘要] **目的** 探讨难治复发急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia,ALL)的缓解状态对异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)预后的影响。**方法** 回顾性分析我研究所不同缓解状态下行 allo-HSCT 的 52 例难治复发 ALL 患者,其中 19 例处于未缓解(non-remission,NR)状态,33 例达到第 2 次及以上完全缓解(complete remission,≥CR2)。所有患者均采用清髓性预处理,其中改良白消安加环磷酰胺 37 例,全身照射加环磷酰胺 14 例。**结果** 除 1 例患者早期死亡外,其余 51 例均获得造血重建,NR 和≥CR2 患者 100 d 内移植相关死亡为 10.5% 和 12.1%($P=1.000$)。移植后急性移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)发生率为 52.6% 和 57.6%($P=0.730$),其中Ⅰ~Ⅱ度为 42.1% 和 33.3%($P=0.527$),Ⅲ~Ⅳ度为 10.5% 和 24.3%($P=0.399$),慢性 GVHD 发生率为 41.6% 和 57.9%($P=0.660$)。中位随访时间为 12(1.8~44.5)个月,26 例患者无白血病生存至今。NR 与≥CR2 患者的预计 2 年总生存(overall survival,OS)和无白血病生存(leukemia-free survival,LFS)分别为 42.6%、45.7%($P=0.740$)和 46.3%、46.2%($P=0.998$),累积复发率为 47.0%、34.3%($P=0.425$)。影响预后的单因素和多因素分析显示,移植前疾病缓解状态与生存无关,移植后发生慢性 GVHD 才是影响 OS、LFS 的独立预后因素。**结论** 移植前 NR 患者与≥CR2 患者相比,移植预后无统计学差异,提示 allo-HSCT 挽救性治疗 NR 状态下难治复发的 ALL 是可行的。

[关键词] 异基因造血干细胞移植;难治复发;急性淋巴细胞白血病;缓解状态;预后
[中图法分类号] R181.32; R617; R733.71 [文献标志码] A

Effect of disease status on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treatment of refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia

Cao Jing, Tang Xiaowen, Cui Wei, Zhu Xiaming, Sun Aining, Qiu Huiying, Jin Zhengming, Miao Miao, Chen Feng, Ma Xiao, Xue Shengli, Wu Xiaojin, Wu Depei (Collaborative Innovation Center of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Jiangsu Institute of Hematology, the First Affiliated Hospital of Soochow University, Suzhou, Jiangsu Province, 215006, China)

[**Abstract**] **Objective** To determine the effect of disease status on the outcomes of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) in the treatment of patients with refractory and relapsed acute lymphoblastic leukemia (ALL). **Methods** Fifty-two patients with refractory and relapsed ALL, including 19 cases in non-remission (NR) and 33 cases in more than or equal to second complete remission (≥CR2) after allo-HSCT admitted in our department from January 2012 to June 2015 were enrolled in this study. All patients were treated with myeloablative conditioning. Of them, 37 cases received improved busulfan and cyclophosphamide treatment, and the left 14 cases total body irradiation plus cyclophosphamide. **Results** Beside 1 patient died early, the other 51 patients engrafted successfully. The transplantation-related mortality (TRM) within 100 d was 10.5% and 12.1% respectively for the NR and ≥CR2 groups ($P=$

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81270645);江苏省自然科学基金面上项目(BK2012627);江苏省科教兴卫工程-临床医学中心项目(ZX201102);江苏省科技厅生命健康专项(BL2012005);江苏省卫生厅科研项目(H201125);苏州市科技计划应用基础研究(SZS201457)
[通信作者] 唐晓文,E-mail: tangxiaowen@suda.edu.cn
吴德沛,E-mail: wudepei@medmail.com.cn
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20160425.1427.004.html(2016-04-25)

1.000). The incidence of acute graft versus host disease (aGVHD) was 52.6% and 57.6% ($P=0.730$), including 42.1% and 33.3% ($P=0.527$) with mild (grade Ⅰ ~ Ⅱ), and 10.5% and 24.3% ($P=0.399$) with severe (grade Ⅲ ~ Ⅳ). While, the incidence of cGVHD was 41.6% and 57.9% respectively for the 2 groups ($P=0.660$). During a median follow-up period of 12 (1.8 ~ 44.5) months, 26 patients were leukemia-free survival (LFS) till now. The estimated 2 year overall survival (OS) and 2 year LFS rate were 42.6% and 45.7% ($P=0.740$), and 46.3% and 46.2% ($P=0.998$) respectively, and the cumulative relapse rate was 47.0% and 34.3% ($P=0.425$) respectively in the NR and ≥CR2 groups. Multivariate and univariate analyses showed that the disease status had no effect on the OS after all-HSCT, and appearance of cGVHD was an independent prognostic factor for OS and LFS. **Conclusion** No significant difference is seen in the prognosis of allo-HSCT in the NR and ≥CR2 patients with refractory and relapsed ALL. Our results indicate that alIo-HSCT is an effective salvage therapy for the patients, and the overall outcome seems unrelated to the disease status (NR or CR) before transplantation.

[**Key words**] allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; refractory/relapsed; acute lymphoblastic leukemia; status; outcome

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81270645), the General Program of Natural Science Foundation of Jiangsu Province (BK2012627), the Project of Jiangsu Provincial Key Medical Center and the Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions(ZX201102), Jiangsu Provincial Special Program of Medical Science (BL2012005), the Project of Scientific Research of Jiangsu Provincial Department of Health (H201125) and the Applied Basic Research Project of Science and Technology Plan of Suzhou (SZS201457). Corresponding author: Tang Xiaowen, E-mail: tangxiaowen@suda.edu.cn; Wu Depei, E-mail: wudepei@medmail.com.cn

近年来,随着新药的开发和新治疗方案的应用,靶向治疗以及免疫治疗的进展,急性淋巴细胞白血病(acute lymphocytic leukemia,ALL)的治疗缓解率和长期生存率明显提高,然而,仍然有15%~20%的成人ALL不能通过诱导化疗获得完全缓解(complete remission,CR),部分患者通过大剂量强化疗获得缓解后短期内即出现复发,再诱导化疗无效[1-2]。这类难治复发的ALL患者长期存活率低,预后极差,异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是目前这类患者争取长期生存的唯一有效手段。一般情况下,移植的疗效与移植前肿瘤负荷相关,移植前高肿瘤负荷状态与移植后较高的复发率相关[3-6]。然而难治复发性ALL由于疾病本身的限制,部分患者即使采用挽救性化疗也难以达到CR,此外多次化疗也使得患者器官毒性累积,增加移植相关死亡的风险,部分患者甚至难以耐受预处理,失去移植机会[5-6]。临床上经常会面临这样的问题:针对这部分ALL患者应该是立即行挽救性移植,还是经过挽救性化疗达到缓解后再行移植?至今为止,难治复发ALL患者二种不同移植前状态对移植预后的影响尚不明确,为此,本研究回顾性分析我中心52例未缓解(non-remission,NR)状态和≥CR2状态下行allo-HSCT的难治复发性ALL患者的临床资料,以探讨难治复发ALL患者移植前缓解状态对移植预后的影响,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集我研究所2012年1月至2015年6月非CR1状态下行allo-HSCT的ALL患者52例,其中男性35例,女性17例,中位年龄22.5(5~51)岁。所有病例均根据细胞形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学分型诊断,其中B细胞ALL 46例,T细胞ALL 6例,Ph+ALL 16例,Ph-ALL 36例;合并髓外浸润者5例;经2疗程及以上化疗未完全缓解者2例,初次缓解后6个月内出现复发者36例,6个月到1年内复发者6例,1年以上复发者7例,allo-HSCT后复发者1例;单次复发者40例,多次复发者9例。≥CR2状态下移植者33例,NR状态下移植者19例,移植时骨髓中原始和幼稚细胞中位水平为14.5%(6%~83%)。

1.2 预处理方案及移植方式

所有患者均采取清髓性预处理方案。其中采用改良马利兰+环磷酰胺(Bu/Cy)者38例,全身放疗+环磷酰胺(TBI+Cy)者14例。供者类型为HLA全相合的同胞供者7例,HLA半相合的血缘供者35例(来源于父亲15例,母亲10例,同胞6例,子代4例),HLA相合的非血缘供者10例(10/10全相合7例,9/10相合3例)。干细胞来源于骨髓9例,外周血18例,骨髓联合外周血25例。

1.3 移植物抗宿主病预防

HLA相合同胞供者移植采用环孢素(CsA)联合短

程甲氨蝶呤(MTX)预防移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD),非亲缘供者移植及单倍体移植在此基础上加用霉酚酸酯(MMF)和抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。具体剂量为:CsA 2~3 mg/(kg·d),预处理期间开始静脉输注,待患者肠道功能恢复后改为口服,并监测血药浓度,如无 GVHD,移植后 3 个月逐渐减停。MTX 15 mg/m^2,回输后第 1 天,MTX 10 mg/m^2,回输后第 3、6、11 天,静脉注射。MMF 1.0 g/d,预处理期间开始口服,移植后 28 d 减停。ATG 2.5 mg/(kg·d)×4 d(预处理第 -5~-2 天)。

1.4 其他并发症的预防

为预防巨细胞病毒(cytomegalovirus,CMV)感染,自预处理起,接受更昔洛韦 10 mg/(kg·d)×8 d,随后给予阿昔洛韦,至 30 d 后过渡为口服;为预防肝静脉闭塞病(veno-occlusive disease,VOD),从预处理开始至移植后 30 d,肝素 100 U/(kg·d)持续静脉滴注,脂质体前列腺素 El 0.03 μg/(kg·h),熊去氧胆酸 600~900 mg/d 口服。

1.5 观察指标

观察移植后造血重建时间、GVHD 发生率及严重程度,其它移植相关并发症,监测移植后 1、2、3、6 个月和 1、2 年的骨髓形态、微小残留病灶(minimal residual disease,MRD)和供体嵌合率(STR)情况,对复发和生存情况等进行评价。移植相关死亡(transplantation related mortality,TRM)定义为移植后 100 d 内因移植相关并发症死亡。造血重建的标准:连续 3 d 中性粒细胞(ANC)≥0.5×10^9/L,脱离血小板输注后连续 3 d 血小板(PLT)计数≥20×10^9/L。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 17.0 统计软件进行分析。以 χ^2 检验及 Mann Whitney 检验分别比较分类数据和数值数据的基线值,以 Kaplan-Meier 法计算总生存率(overall survival,OS)及无白血病生存率(leukemia-free survival,LFS)。$P<0.05$ 定义为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 患者特征

表 1 显示了 52 例在非 CR1 状态下行 allo-HSCT 的难治复发的 ALL 患者临床特征及移植情况。NR 组与≥CR2 组患者在年龄、性别、疾病类型、染色体预后分层、预处理方案、移植类型、HLA 相合与否方面差异均无统计学意义。

2.2 植入情况

除 1 例 NR 移植患者早期死亡,其余 51 例均获得造血重建。NR 和≥CR2 患者的 ANC 和 PLT 重建的中位时间分别为 12(11~22)d 和 12(11~21)d($P=0.976$),14(10~40)d 和 16(10~46)d($P=0.476$),达到完全供者嵌合(≥95%)中位时间分别为 21(13~35)d 和 25(14~41)d($P=0.477$),两组差异无统计学意义。

2.3 GVHD 的发生

NR 和≥CR2 患者 aGVHD 的发生率为 52.6% 和 57.6%($P=0.730$),其中Ⅰ~Ⅱ度为 42.1% 和 33.3%($P=0.527$),Ⅲ~Ⅳ度为 10.5% 和 24.3%($P=0.399$),1 例 CR2 患者因Ⅳ度 aGVHD 死亡,其余均经治疗得到控制。可评估的 14 例 NR 和 27 例≥CR2 患者中,cGVHD 的发生率为 41.6% 和 57.9%($P=0.660$),主要为局限型 cGVHD。

2.4 其它移植相关并发症

100 d 内移植相关死亡率 11.5%(6 例),分别为肺部感染 3 例,Ⅳ度 aGVHD、VOD、出血各 1 例,其中≥CR2 与 NR 患者 TRM 分别为 12.1%(4 例)和 10.5%(2 例),差异无统计学意义($P=1.000$)。其他移植相关并发症以 1~2 度消化道黏膜炎、2~3 度感染以及出血性膀胱炎多见,两组患者并发症的发生率无明显差异,且均经治疗后痊愈。

2.5 生存情况

除去 3 例失访和 1 例早期死亡患者,中位随访时间 12(1.8~44.5)个月,26 例患者均无白血病生存。预计 2 年 OS 为 45.3%,预计 2 年 LFS 为 45.9%。NR 与≥CR2 患者的预计 2 年 OS 和 LFS 分别为 42.6%、45.7%($P=0.740$)和 46.3%、46.2%($P=0.998$)(图 1、2)。达到完全嵌合的 51 例患者中有 13 例出现复发,其中仅血液学复发者 10 例,仅髓外复发者 2 例,血液学合并髓外复发者 1 例,1 例血液学复发患者经干扰素联合供者淋巴细胞输注治疗存活至今,余患者均死亡。复发的中位时间为 4(1.6~15.7)个月,累积复发率为 39.1%。NR 组患者累积复发率高于 CR 组(47% *vs* 34.3%,$P=0.425$),但差异无统计学意义。

表 1 52 例难治复发 ALL 患者的临床特征和移植方案

组别	n(男/女)	中位数年龄(范围)	疾病类型		费城染色体		染色体预后分层			预处理方案		HLA		移植方式			干细胞来源		
			B-ALL	T-ALL	Ph+	Ph-	低危	中危	高危	BUCY	TBI+CY	相合	不相合	无关	同胞	单倍体	骨髓	外周血	骨髓+外周血
NR 组	19(11/8)	32(9~51)	18	1	6	13	1	14	4	15	4	3	16	2	1	16	4	2	13
≥CR2 组	33(24/9)	23(5~44)	28	5	10	23	1	21	11	23	10	11	22	8	6	19	5	16	12
P	0.272	0.157	0.533		0.924		0.609			0.469		0.209		0.159			0.013		

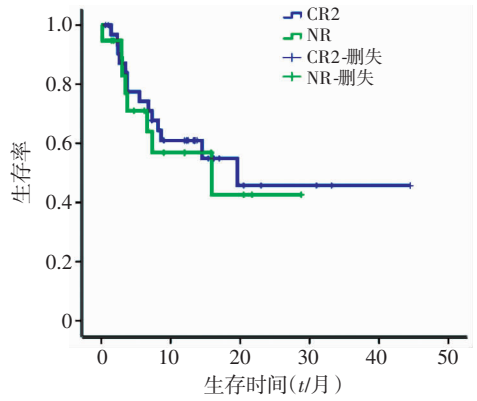


图1 难治复发 ALL 患者 allo-HSCT 前≥CR2 与 NR 状态对 2 年 OS 的影响

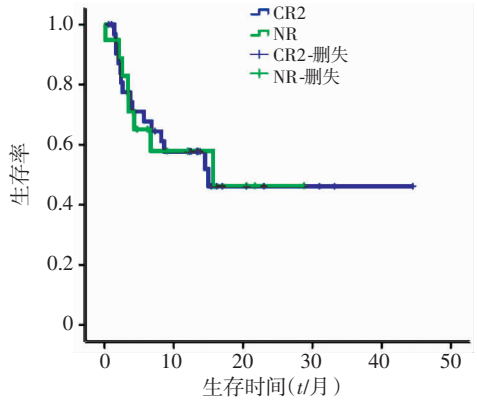


图2 难治复发 ALL 患者 allo-HSCT 前≥CR2 与 NR 状态对 2 年 LFS 的影响

2.6 危险因素分析

单因素分析可能影响这 52 例难治复发 ALL 患者移植预后的因素,结果显示,移植后发生 cGVHD 的患者 2 年 OS 和 LFS 显著延长($P=0.011$ 和 $P=0.025$),亲缘供者移植较无关供者移植预后良好(OS:$P=0.033$;LFS:$P=0.031$),骨髓移植较外周血细胞移植预后良好(OS:$P=0.025$;LFS:$P=0.029$),而患者年龄、性别、疾病类型、初治时染色体危险分层、移植前缓解状态、预处理方案、HLA 是否相合、是否发生重度 aGVHD 均不是 OS、LFS 的影响因素。对其中 49 例移植前曾出现复发的患者进行单因素分析,结果显示,初次缓解后 6 个月内出现复发的患者 2 年 OS 明显缩短($P=0.017$),复发后2 个月内进行移植的患者 2 年 OS 显著延长($P=0.051$)。对其中 19 例 NR 状态下移植患者预后影响因素单因素分析显示,移植前骨髓中原幼细胞数 <20% 患者与原幼细胞数≥20% 患者的 OS 和 LFS 相比,差异无统计学意义($P=0.060$ 和 $P=0.061$)。多因素分析结果显示,只有移植后发生 cGVHD 是影响 OS 和 LFS 的独立预后因素,即移植后发生 cGVHD 患者较移植后未发生 cGVHD 患者的 OS 和 LFS 明显延长,而移植前疾病缓解状态、供体来源、移植物来源等均与预后无关。

3 讨论

以往多数学者认为[4-8],白血病患者行 allo-HSCT 应在获得缓解后进行,然而难治复发性 ALL 往往存在白血病细胞原发或者继发耐药,部分患者即使采用挽救性化疗后仍不能获得缓解,而且多次化疗将导致器官累积毒性增加,机会性感染的发生率增高,甚至使部分患者失去移植机会。因此,难治复发 ALL 患者可否在 NR 状态下实施挽救性移植是一个值得探讨的问题。

本研究就 19 例 NR 和 33 例 CR2 以上状态下行 allo-HSCT 的难治复发性 ALL 进行回顾性分析,发现 NR 患者 2 年 LFS 达到 46.3%,与 CR 患者接近($P=0.998$),提示对于无法通过诱导化疗获得 CR 的难治复发性 ALL 患者,在 NR 状态下进行移植是可行的。本研究中难治复发 ALL 患者的 2 年 OS 和 LFS 均比早期病例明显提高[9-10],考虑可能与早期减停免疫抑制剂,干扰素抢先治疗诱发移植物抗白血病效应(GVL)有关。本研究对移植后 30 ~60 d 无 GVHD 表现的高危患者,以每周 10% ~20% 的比例逐渐撤减免疫抑制剂,若半年内无 GVHD 表现,予干扰素 300 万 U 皮下注射,部分患者联合预防性或治疗性供体淋巴细胞输注以诱导 GVL 效应。结果显示 NR 与≥CR2 患者的 cGVHD 的发生率均高于 50%,同时单因素和多因素分析的结果均表明发生 cGVHD 的患者 OS 和 LFS 相对延长,说明 GVHD 尤其是 cGVHD 的存在是维持 GVL 效应和维持患者持续缓解的重要因素,这和大多数研究证实 GVL 和 GVHD 密切相关以及发生 cGVHD 的患者非复发死亡率明显降低的结果是一致的[11]。

对于难治复发白血病患者,复发是目前影响移植预后的主要因素,达 34% ~58%[10]。本研究中患者复发死亡占总体死亡的 54.5%(12/22),2 年累积复发率为 39.1%。NR 状态下移植患者累积复发率高于 CR 组(47% *vs* 34.3%,$P=0.425$),但差异无统计学意义。同样提示对难治复发 ALL 患者在 NR 状态下行 HSCT 是可行的,降低复发率是提高移植预后的关键。另外,难治复发的白血病患者往往在移植前接受过多次或大剂量化疗,器官毒性累积,一般情况较差,移植相关死亡率高[6]。本研究中 NR 组和≥CR2 组患者 TRM 分别为 10.5% 和 12.1%,明显低于国际血液和骨髓研究组(CIBMTR)报道的 39%[10]。移植相关死

亡的主要原因为感染和严重的 GVHD,说明仍需积极加强支持治疗、防治感染、促进免疫重建,并进一步寻求最大程度增强 GVL 效应同时减少 GVHD 的方法。

有研究表明,复发至移植间隔的时间与疗效相关[12],诱导缓解后过多的巩固治疗不仅增加移植相关死亡的发生,还会使患者面临随时复发的风险,错过移植的最佳时机。我们对本研究中移植前出现复发患者进行分析,发现诱导达缓解后短期(6 个月以内)复发患者 OS 明显缩短($P=0.043$),复发后 2 个月内进行移植患者 OS 可显著延长($P=0.051$),对其中 19 例 NR 状态下移植患者预后影响因素分析显示,移植前骨髓中原幼细胞数 <20% 患者的 OS 和 LFS 高于移植前骨髓原幼细胞数≥20% 的患者(83.3% *vs* 19.3%,$P=0.060$ 和 83.3% *vs* 20.6%,$P=0.061$),若进一步扩增病例数可能会达到统计学差异。同时单因素分析发现,亲缘供者较无关供者预后较好,外周血来源干细胞较骨髓来源干细胞预后差,但多因素分析却发现供者类型及移植物来源不是独立的预后因素,考虑其可能原因为回输外周血来源干细胞的多为非亲缘移植,而非亲缘供者没有亲缘供者供给及时,患者普遍较晚接受移植,这更印证了早期移植对复发患者的优势。

综上所述,allo-HSCT 挽救性治疗难治复发 ALL,移植前 NR 患者与诱导达到缓解(≥CR2)患者相比,复发率、移植相关死亡率及 OS 和 LFS 差异均无统计学意义,复发至移植的时间、移植前肿瘤负荷及移植后能否维持 GVL 效应才是影响患者生存的主要因素。因此,对难治复发性 ALL 患者可以在 NR 状态下实施挽救性 allo-HSCT,移植前不必过分追求完全缓解,而是应积极寻找合适供体尽早移植,并通过积极撤停免疫抑制剂和过继免疫治疗诱导产生 cGVHD,以期获得长期生存。

参考文献:

[1] Tavernier E, Boiron J M, Huguet F, *et al*. Outcome of treatment after first relapse in adults with acute lymphoblastic leukemia initially treated by the LALA-94 trial [J]. Leukemia, 2007, 21(9): 1907 – 1914. DOI: 10.1038/sj.leu.2404824

[2] 于亚平. 成人急性淋巴细胞白血病治疗进展[J]. 现代肿瘤医学, 2009, 17(12): 2444 – 2448. DOI: 10.3969/j.issn.1672-4992.2009.12.076

[3] Blum W, Bolwell B J, Phillips G, *et al*. High disease burden is associated with poor outcomes for patients with acute myeloid leukemia not in remission who undergo unrelated donor cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(1): 61 – 67. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.06.004

[4] Ciceri F, Labopin M, Aversa F, *et al*. A survey of fully haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in adults with high-risk acute leukemia: a risk factor analysis of outcomes for patients in remission at transplantation[J]. Blood, 2008, 112(9): 3574 – 3581. DOI: 10.1182/blood-2008-02-140095

[5] 黄晓军. 难治/复发白血病的造血干细胞移植[J]. 中华医学杂志, 2006, 86(32): 2240 – 2242. DOI: 10.3760/j:issn:0376-2491.2006.32.003

[6] Horan J T, Logan B R, Agovi-Johnson M A, *et al*. Reducing the risk for transplantation-related mortality after allogeneic hematopoietic cell transplantation: how much progress has been made? [J]. J Clin Oncol, 2011, 29(7): 805 – 813. DOI: 10.1200/jco.2010.32.5001

[7] 李桥川, 章忠明, 刘练金, 等. 异基因外周血造血干细胞移植治疗急性淋巴细胞白血病 95 例疗效分析[J]. 中华器官移植杂志, 2015, 36(2): 82 – 86. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2015.02.005.

[8] Burke M J, Verneris M R, Le-Rademacher J, *et al*. Transplant Outcomes for Children with T Cell Acute Lymphoblastic Leukemia in Second Remission: A Report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(12): 2154 – 2159. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.08.023

[9] Biggs J C, Horowitz M M, Gale R P, *et al*. Bone marrow transplants may cure patients with acute leukemia never achieving remission with chemotherapy[J]. Blood, 1992, 80(4): 1090 – 1093.

[10] Duval M, Klein J P, He W, *et al*. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure[J]. J Clin Oncol, 2010, 28(23): 3730 – 3738. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.8852

[11] Arai S, Arora M, Wang T, *et al*. Increasing incidence of chronic graft-versus-host disease in allogeneic transplantation: a report from the Center for International Blood and Marrow Transplant Research[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(2): 266 – 274. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.10.021

[12] 唐举贤, 朱康儿, 张涛, 等. 异基因造血干细胞移植治疗未缓解白血病的临床研究[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(3): 267 – 268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.021

(**收稿**:2016-01-28;**修回**:2016-04-08)

(编辑 郭建秀)