DOI:10.16016/j.1000-5404.202006155

PT-Cy 方案联合芦可替尼及托珠单抗预防单倍型相合造血干细胞移植后 aGVHD 的效果

白浩成*,冯 静,王三斌 650032 昆明,解放军联勤保障部队第九二〇医院血液科

[摘要] **目的** 采用单臂前瞻性研究评估 PT-Cy(post-transplant cyclophosphamide)方案联合芦可替尼、托珠单抗预防单倍型相合异基因外周血造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation,HSCT)后急性移植物抗宿主病(acute graft versus host disease,aGVHD)的疗效。**方法** 收集 2019 年 1 月 1 日至 2020 年 3 月 1 日本院血液科行单倍型相合异基因外周血 HSCT 的 56 例患者资料。预防 aGHVD 方案:环磷酰胺 40 mg/kg×2 d(+3~+4 d)+环孢素(+5~+180 d)+麦考酚钠肠溶片(+5~+35 d)+托珠单抗 8 mg/kg×1 d(-1 d)+芦可替尼(-1~+180 d);观察移植效果及 aGVHD 等不良反应发生情况。**结果** 56 例患者均成功植入(100%),中性粒细胞植入中位时间为 13 d,血小板植入中位时间为 17 d;Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 发生率为 23.2%;Ⅲ~Ⅳ度 aGVHD 发生率为 12.5%。1 例患者因 aGVHD 控制不佳导致死亡;6 例患者出现肺部感染;12 例患者出现人巨细胞病毒感染或病毒拷贝数持续上升;8 例患者出现 EB 病毒感染或病毒拷贝数持续上升;8 例患者出现造血受抑。随访 2~16 个月,中位随访时间 8 个月,无复发死亡率(nonrelapse mortality,NRM)为 7.2%;总生存率(overall survival,OS)为 91.4%。**结论** 单倍型相合移植患者采用 PT-Cy 联合芦可替尼、托珠单抗方案预防 aGVHD 的效果较好。细菌、病毒感染率未见明显增加,造血受抑发生率较高,整体耐受性良好。

[关键词] 急性移植物抗宿主病;异基因外周血造血干细胞;单倍型相合;芦可替尼;托珠单抗
[中图法分类号] R392.4; R552; R979.5 [文献标志码] A

PT-Cy combined with ruxolitinib and tocilizumab prevents aGVHD after haploidentical HSCT

BAI Haocheng, FENG Jing, WANG Sanbin Department of Hematology, No. 920 Hospital of Joint Logistics Support Force, Kunming, Yunnan Province, 650032, China

[**Abstract**] **Objective** To evaluate the efficacy of post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) combined with ruxolitinib and tocilizumab in the prevention of acute graft versus host disease (aGVHD) after haploidentical allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) by a single-arm prospective study. **Methods** A total of 56 patients undergoing haploidentical allogeneic peripheral blood HSCT in our department from January 1, 2019 to March 1, 2020 were recruited in this study. The GHVD prevention regiments included: cyclophosphamide 40 mg/kg×2 d (+3~+4 d), ciclosporin 2 mg/kg (+5~+180 d) and mycophenolate sodium enteric-coated tablets 10 mg/kg (+5~+35 d), tocilizumab 8 mg/kg×1 d (-1 d), and ruxolitinib (-1~+180 d). The effect of transplantation and adverse effect of aGVHD were observed. **Results** The implantation of stem cells was completed successfully among all the 56 patients (100%), with an implantation time of neutrophils of 13 d and of platelets of 17 d. The incidence of grade Ⅱ~Ⅳ aGVHD was 23.2%, and that of grade Ⅲ~Ⅳ was 12.5%. One patient died due to poor control of aGVHD, 6 patients had pulmonary infection; 12 patients had human cytomegalovirus infection or persistent viral copy number rise; 8 patients had Epstein-Barr virus infection or persistent viral copy number rise; and 8 patients had hematopoietic suppression. During the follow-up of 2~16 months (median 8 months), nonrelapse

[基金项目] 国家重点研发计划"干细胞及转化研究"重点专项(2017YFA0105502)
* 现工作单位为西安交通大学第二附属医院干部保健特诊病区
[通信作者] 王三斌,E-mail:1204800896@qq.com

mortality (NRM) was 7.2%, and overall survival rate (OS) was 91.4%. **Conclusion** PT-Cy combined with ruxolitinib and tocilizumab regimen can effectively prevent aGVHD for haplotype concomitant transplantation patients. No significant increases of bacterial and viral infections are observed. This program has a higher incidence of hematopoietic suppression and a good overall tolerance.

[**Key words**] acute graft-versus-host disease; allogeneic peripheral blood hematopoietic stem cells; haplotype congruence; ruxolitinib; tocilizumab

Supported by the Key Specific Project of National Key Research Program (2017YFA0105502). Corresponding author: WANG Sanbin, E-mail: 1204800896@qq.com

异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation,allo-HSCT)是治疗血液肿瘤以及部分非恶性血液疾病的重要手段[1]。移植物抗宿主病(graft versus host disease, GVHD)是HSCT的主要并发症及死亡原因之一[2]。由于找到同胞组织相容性白细胞抗原(histocompatibility leukocyte antigen, HLA)全相合供者的概率仅30%左右,非血缘供者、单倍型相合供者及脐血供者成为重要的替代供者。其中单倍型相合造血干细胞移植进展迅速,已成为重要的移植方式之一[3]。PT-Cy+环孢素/他克莫司+霉酚酸酯方案是目前国外预防单倍型相合移植后GVHD的最常用方案。研究认为采用清髓性预处理进行外周血干细胞移植和以PT-Cy方案作为预防方案,Ⅱ~Ⅳ度急性GVHD(aGVHD)的发生率仍有30%~50%[4]。为求进一步降低aGVHD的发生率,有必要进一步改良该方案。芦可替尼和托珠单抗近年已成为预防及治疗GVHD的研究热点。芦可替尼是一种有效的JAK1/2蛋白激酶抑制剂,其具有较强的抗炎和免疫抑制作用。有研究发现该药物可在不影响体内T细胞向外周血和骨髓迁移的情况下,抑制T细胞向GVHD靶器官(皮肤、肝脏、胃肠道)的迁移[5]。托珠单抗是一种IL-6受体拮抗剂,研究表明该药物可减少移植后细胞因子释放综合征(cytokine release syndrome,CRS)和GVHD的发生[6]。因此,我们团队在以往PT-Cy方案的基础上加用芦可替尼、托珠单抗两种药物,以求进一步降低单倍型相合移植后aGVHD的发生率。

1 资料与方法

1.1 研究对象

收集2019年1月1日至2020年3月1日本院收治的56例单倍型相合异基因造血干细胞移植患者资料,其中男性26例,女性30例;年龄4~56岁,中位年龄31岁。纳入标准:①男女不限,行单倍型相合异基因造血干细胞移植患者;②患者必须完善血细胞分析、骨髓细胞形态学检查、白血病流式免疫分型、分子生物学及细胞遗传学检测、基因检测等相关检查,原发疾病诊断符合《血液病诊断及疗效标准》的诊断标准[7];③签署知情同意书。排除标准:①对研究方案中所使用的任一药品既往曾发生严重不良反应者;②依从性差,未遵从治疗方案者。本研究为临床试验(ChiCTR1900022292)的一部分,纳入患者均知情同意。患者原发疾病情况见表1。

表1 患者原发疾病情况

原发疾病类型	例数(%)
AML	31(55.3)
CR	20
NR	11
ALL	13(23.2)
CR	9
NR	4
HPS	2(3.5)
AA	4(7.1)
地中海贫血	6(10.7)

AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞系白血病;HPS:噬血细胞综合征;AA:再生障碍性贫血;CR:完全缓解;NR:未缓解

1.2 预处理及预防GVHD的方案

根据不同疾病及状态分为3种预处理方案:①白血病患者CR状态及噬血细胞综合征预处理方案:氟达拉滨40 mg/m^2×5 d(-6~-2 d)+马利兰130 mg/m^2×1 d(-6 d)+马法兰100 mg/m^2×1 d(-5 d);②白血病NR状态及地中海贫血预处理方案:氟达拉滨40 mg/m^2×5 d(-6~-2 d)+马利兰130 mg/m^2×2 d(-6~-5 d)+马法兰100 mg/m^2×1 d(-4 d);③重型再生障碍性贫血:氟达拉滨40 mg/m^2×5 d(-6~-2 d)+环磷酰胺300 mg/m^2×3 d(-6~-4 d)+马法兰120 mg/m^2×1 d(-3 d)。预防GHVD方案:环磷酰胺40 mg/kg×2 d(+3~+4 d)+托珠单抗8 mg/kg×1 d(-1 d)+芦可替尼(-1~+50 d,5 mg,q12h;+51~+110 d,5 mg,qd;+111~+180 d,2.5 mg,qd。患者体质量≤25 kg或合用唑类药物时,芦可替尼使用量减半)+环孢素2 mg/kg(+5~+99 d,环孢素血药浓度维持200~400 mg/mL,+100 d开始减量,至+180 d停药)+麦考酚钠肠溶片10 mg/kg

(+5~+35 d)。

1.3 造血干细胞动员及采集

所有供者采用 G-CSF 5 μg/(kg×d)动员,于移植-4 d 开始皮下注射,于移植 0 d 采集供者外周血造血干细胞,采集目标的单个核细胞需≥7.0×10^8/kg。

1.4 支持治疗

患者在移植前均进入层流病房。移植前给予更昔洛韦静脉滴注预防 CMV 感染,但于移植-1 d 需更改为伐昔洛韦;给予泊沙康唑或米卡芬净等药物常规预防真菌感染;给予复方磺胺甲噁唑片预防卡氏肺囊虫肺炎;移植期间出现血红蛋白低于 60 g/L,给予悬浮红细胞输注;血小板低于 10×10^9/L 或存在出血倾向时给予血小板成分输注。

1.5 急性 GVHD 评分

急性 GVHD 依据 2016 年西奈山急性移植物抗宿主病国际联合会制定的标准评分、分类[8]。急性 GVHD 根据皮肤、上/下消化道和肝脏的表现来评分,最终临床分级由Ⅰ度(轻度)至Ⅳ度(危及生命)。

1.6 GVHD 的治疗

在 GVHD 发生后,根据 GVHD 的分级及靶器官给予不同处理。若为Ⅰ度 GHVD 仅在皮肤表现,给予卤米松软膏等药物擦涂患处;若为Ⅱ~Ⅳ度给予甲泼尼龙 1 mg/kg,q12h,静脉注射治疗,若症状无缓解或加重,可根据情况增加依那西普、巴利昔单抗、布地奈德胶囊、ATG、西罗莫司、他克莫司等药物。

1.7 疗效评价

造血重建指标:外周血中性粒细胞持续连续 3 d≥0.5×10^9/L;在未输注血小板的情况下,血小板计数≥20×10^9;用短片段序列多聚酶链反应法分析嵌合状态,血型不合者仍需要定期检测血型转变。从输注造血干细胞后开始,在出院后每个月返院复查。随访至 2020 年 5 月 1 日,整体评估患者的植入情况、aGVHD 发生率、患者总体生存率等。

1.8 统计学分析

应用 SPSS 25.0 统计软件,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,计数资料以例及百分数表示,采用 Kapkan-Meier 法分析患者的总体生存率。

2 结果

2.1 造血功能恢复及植入情况

56 名单倍型相合异基因造血干细胞移植患者,输入总有核细胞数为(7.6~27.8)×10^8/kg,中位数为 16.87×10^8/kg。植入情况:56 例均成功植入(100%);56 名患者的粒细胞系植入时间(13.78±1.68)d,中位时间为 13 d;血小板植入时间(17.23±3.56)d,中位时间为 17 d。

2.2 急性 GVHD 发生情况

56 名患者中发生 aGVHD 共 27 例,其中Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 发生率为 23.2%;涉及器官及严重程度见表 2。

表 2 56 例患者出现 aGVHD 受累部位及严重程度

受累部位及严重程度	例数(%)
部位	
皮肤	24(42.8)
肝脏	8(14.2)
上消化道	12(21.4)
下消化道	3(5.3)
严重程度	
Ⅰ度	14(25.0)
Ⅱ度	6(10.7)
Ⅲ度	4(7.1)
Ⅳ度	3(5.3)

2.3 不良反应及生存情况

8 例患者在植入后再次出现血象下降,其中 7 例给予芦可替尼减量、造血生长因子、血制品支持等处理后血象恢复稳定,1 例患者因血象下降严重,最终死于脑出血;12 例(21.4%)患者出现 CMV 阳性,8 例(14.2%)患者 EB 病毒阳性,给予更昔洛韦和膦甲酸钠抗病毒治疗后 20 例患者的病毒检测均转为阴性或者拷贝数下降;6 例患者出现肺部感染,4 例患者给予抗感染治疗后症状及影像学结果好转,2 例患者治疗效果不佳,最终死亡。其余有癫痫 1 例、植入综合征 9 例,给予对症处理后症状均缓解。随访至 2020 年 5 月,随访 2~16 个月,中位随访时间 8 个月。56 名移植患者中 1 例患者因白血病复发后死亡;1 例患者因 aGVHD 控制不佳死亡;2 例患者因肺部感染死亡;1 例死于脑出血;移植后的无复发死亡率(nonrelapse mortality,NRM)和总生存率(overall survival,OS)分别为 7.2%和 91.4%。具体生存曲线见图 1。

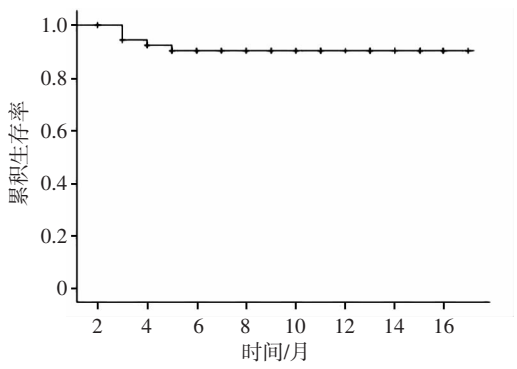


图 1 56 例患者生存曲线

3 讨论

异基因造血干细胞移植是临床上治疗血液疾病的重要手段之一。而 GVHD 是 HSCT 的主要并发症之一,其中 GVHD 的发生是由于供者 T 淋巴细胞进入受者体内后识别到遗传学不同的受者细胞而出现的免疫性反应,并且涉及包括皮肤、胃肠道、肝脏、肺、肌肉骨骼系统等多个器官组织[9]。目前找到同胞 HLA 全相合供者的概率仅约 30%左右,在缺乏 HLA 全相合供者情况下,单倍型相合供者是十分重要的替代选择。

目前在单倍型相合移植的几种主要模式中,PT-Cy 方案不仅能够有效降低 GVHD 的发生,而且具备费用低廉、便于实施的优点。PT-Cy 的主要缺点是:①在清髓性预处理及外周血干细胞作为干细胞来源进行移植时,aGVHD 发生率为 30%~50%,仍较高;②植入相对延迟;③心脏毒性、出血性膀胱炎等毒副作用发生率较高[10]。为进一步减少 aGVHD 的发生,本研究在经典 PT-Cy 方案的基础上加用芦可替尼和托珠单抗两种药物。而本方案中环孢素、麦考酚钠肠溶片两种药物沿用经典 PT-Cy 方案,即环孢素于+5~+180 d 期间使用,并在+100 d 之前环孢素血药浓度维持 200~400 mg/mL,在无 GVHD 发生的情况下+100 d 后逐渐减停。麦考酚钠肠溶片于+5~+35 d 使用,并于 1 个月后直接停用。

JAK1/2 抑制剂芦可替尼具有较强的抗炎和免疫抑制作用,并可以通过多种机制影响 GVHD 的发生[11-12]。首先芦可替尼可以增加 T 调节细胞的数量[13]。此外芦可替尼通过抑制靶点 JAK1/2,影响 T 细胞 IFNγ 信号和 CXCR3 的表达,从而在不影响体内 T 细胞向外周血和骨髓迁移的情况下,抑制 T 细胞向 GVHD 靶器官(皮肤、肝脏、胃肠道)的迁移[14]。最终上述机制使芦可替尼能够在保留 GVL 效应的同时控制 GVHD 的发生。芦可替尼用于激素耐药的 GVHD 二线治疗研究较多,但用于 GVHD 预防的研究较少。这方面的最新临床研究是来自俄罗斯圣彼得堡国立医科大学的一项前瞻性研究[15]。该研究收集 20 例原发性或继发性骨髓纤维化患者并给予 PT-Cy(50 mg/kg)、芦可替尼两种药物作为预防 GVHD 的方案,结果显示Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 发生率为 25%,Ⅲ~Ⅳ度 aGVHD 发生率为 15%。该研究表明将芦可替尼用于 GVHD 预防,同样可以取得满意效果。我们改良方案中的另一个重要药物是托珠单抗,托珠单抗在预防 aGVHD 及 CRS 的发生方面具有不错效果。KENNEDY 等[16]将 48 名患者于移植前 1 d 静脉注射托珠单抗(8 mg/kg),发现Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 的发生率显著降低。

针对 PT-Cy 方案植入相对延迟和 Cy 毒副作用较高等缺点,我们尝试通过降低 Cy 的剂量来解决。经典 PT-Cy 方案中 PT-Cy 的使用剂量是 50 mg/kg,研究表明 40 mg/kg 和 50 mg/kg 的 PT-Cy 可以达到同样的预防 GVHD 发生的效果[17]。于是我们尝试将 PT-Cy 剂量从 50 mg/kg 降至 40 mg/kg,以期在不影响预防 GVHD 效果的同时降低药物毒副作用。

对比经典 PT-Cy 方案,我们改良的方案在控制 aGVHD 的发生和药物毒副作用方面都有进一步改善。在接受清髓性外周血干细胞移植时,使用经典 PT-Cy 方案后Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 的发生率为 42%,2 年 cGVHD 的发生率为 41%,结果显示 aGVHD 的发生率仍较高[4]。本研究纳入的 56 例患者均采用清髓性外周血干细胞移植,结果显示Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 发生率仅为 23.2%,并且仅有 1 例患者因严重 aGVHD 控制不佳导致死亡。同样经典 PT-Cy 方案的主要毒性为出血性膀胱炎、心脏事件、病毒感染等。研究表明 PT-Cy 方案的出血性膀胱炎为 20%~40%,心脏事件约 8%[18-20];本研究未出现出血性膀胱炎和心脏事件。经典 PT-Cy 方案的 CMV 病毒发病率一般为 48%[21]。在增加芦可替尼及托珠单抗后 CMV 感染率可能进一步提高。在本研究中 CMV 感染率为 21.4%,并未明显增加,可能与如下因素相关:①对 PT-Cy 剂量做了减量处理,由 50 mg/kg×2 d 降为 40 mg/kg×2 d;②本方案中未使用 ATG;③采用更昔洛韦、伐昔洛韦全程预防;④本研究病例数收集较少,仅 56 例。

综上所述,本研究对单倍型相合清髓性外周血干细胞移植患者采用改良 PT-Cy 方案,结果发现Ⅱ~Ⅳ度 aGVHD 的发生率较以往报道的经典 PT-Cy 方案明显降低,并且不良反应、NRM、OS 等结果皆有进一步提升。本研究为单臂单中心研究并且样本量较少,因此需要继续扩大病例数来完善该方案的临床试验数据,进一步证实该方案的临床疗效。

参考文献:

[1] 黄小丽, 刘林, 袁忠涛, 等. 芦可替尼对慢性移植物抗宿主病患者的疗效及安全性研究[J]. 第三军医大学学报, 2019,41(23):2290-2295. DOI:10.16016/j.1000-5404.201906230.
HUANG X L, LIU L, YUAN Z T, *et al*. Clinical efficacy and safety of ruxolitinib in treatment of chronic graft versus host disease[J]. J Third Mili Med Univ, 2019, 41(23): 2290-2295. DOI:10.16016/j.1000-5404.201906230.

[2] HAMILTON B K. Current approaches to prevent and treat GVHD after allogeneic stem cell transplantation[J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2018, 2018(1): 228-235. DOI:10.1182/asheducation-2018.1.228.

[3] 王顺清. HLA 单倍体相合造血干细胞移植研究进展[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(10): 1553-1555.
WANG S Q. Research progress of HLA haploid compatible

hematopoietic stem cell transplantation[J]. J Pract Med, 2016, 32(10): 1553-1555.

[4] BASHEY A, ZHANG M J, MCCURDY S R, *et al*. Mobilized peripheral blood stem cells versus unstimulated bone marrow as a graft source for T-cell-replete haploidentical donor transplantation using post-transplant cyclophosphamide[J]. J Clin Oncol, 2017, 35(26): 3002-3009. DOI:10.1200/JCO.2017.72.8428.

[5] CHOI J, COOPER M L, ALAHMARI B, *et al*. Pharmacologic blockade of JAK1/JAK2 reduces GvHD and preserves the graft-versus-leukemia effect[J]. PLoS ONE, 2014, 9(10): e109799. DOI:10.1371/journal.pone.0109799.

[6] GERGIS U, VAN BESIEN K. Tocilizumab, in search for a role in acute GVHD[J]. Leuk Lymphoma, 2019, 60(9): 2101-2103. DOI:10.1080/10428194.2019.1613545.

[7] 李岩, 徐雪松, 孙志. 血液病整合诊断在医学检验住院医师规范化培训中的应用与探讨[J]. 中国实验诊断学, 2018,22(10):1867-1868.
LI Y, XU X S, SUN Z. Application and discussion of integrated diagnosis of hematological diseases in standardized training of medical laboratory residents[J]. Chin J Lab Diagn, 2018,22(10):1867-1868.

[8] HARRIS A C, YOUNG R, DEVINE S, *et al*. International, multicenter standardization of acute graft-versus-host disease clinical data collection: a report from the mount Sinai acute GVHD international consortium[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2016, 22(1): 4-10. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.09.001.

[9] XU L P, CHEN H, CHEN J, *et al*. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China: recommendations from the Chinese Society of Hematology[J]. J Hematol Oncol, 2018, 11(1): 1-17. DOI:10.1186/s13045-018-0564-x.

[10] WANG Y, CHANG Y J, CHEN L, *et al*. Low-dose post-transplant cyclophosphamide can mitigate GVHD and enhance the G-CSF/ATG induced GVHD protective activity and improve haploidentical transplant outcomes[J]. Oncolmmunology, 2017, 6(11): e1356152. DOI:10.1080/2162402x.2017.1356152.

[11] SCHROEDER M A, CHOI J, STASER K, *et al*. The role of Janus kinase signaling in graft-versus-host disease and graft versus leukemia[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(6): 1125-1134. DOI:10.1016/j.bbmt.2017.12.797.

[12] ELLI E M, BARATÈ C, MENDICINO F, *et al*. Mechanisms underlying the anti-inflammatory and immunosuppressive activity of ruxolitinib[J]. Front Oncol, 2019, 9: 1186. DOI:10.3389/fonc.2019.01186.

[13] BETTS B C, ABDEL-WAHAB O, CURRAN S A, *et al*. Janus kinase-2 inhibition induces durable tolerance to alloantigen by human dendritic cell-stimulated T cells yet preserves immunity to recall antigen[J]. Blood, 2011, 118(19): 5330-5339. DOI:10.1182/blood-2011-06-363408.

[14] SPOERL S, MATHEW N R, BSCHEIDER M, *et al*. Activity of therapeutic JAK 1/2 blockade in graft-versus-host disease[J]. Blood, 2014, 123(24): 3832-3842. DOI:10.1182/blood-2013-12-543736.

[15] MOROZOVA E V, BARABANSHIKOVA M V, MOISEEV I S, *et al*. A prospective pilot study of graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide and ruxolitinib in patients with myelofibrosis[J]. Acta Haematol, 2020: 1-8. [Online ahead of print]. DOI:10.1159/000506758.

[16] KENNEDY G A, VARELIAS A, VUCKOVIC S, *et al*. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial[J]. Lancet Oncol, 2014, 15(13): 1451-1459. DOI:10.1016/S1470-2045(14)71017-4.

[17] SOLTERMANN Y, HEIM D, MEDINGER M, *et al*. Reduced dose of post-transplantation cyclophosphamide compared to ATG for graft-versus-host disease prophylaxis in recipients of mismatched unrelated donor hematopoietic cell transplantation: a single-center study[J]. Ann Hematol, 2019, 98(6): 1485-1493. DOI:10.1007/s00277-019-03673-3.

[18] LUZNIK L, JALLA S, ENGSTROM L W, *et al*. Durable engraftment of major histocompatibility complex-incompatible cells after nonmyeloablative conditioning with fludarabine, low-dose total body irradiation, and posttransplantation cyclophosphamide[J]. Blood, 2001, 98(12): 3456-3464. DOI:10.1182/blood.v98.12.3456.

[19] RIEGER C T, RIEGER H, KOLB H J, *et al*. Infectious complications after allogeneic stem cell transplantation: incidence in matched-related and matched-unrelated transplant settings[J]. Transpl Infect Dis, 2009, 11(3): 220-226. DOI:10.1111/j.1399-3062.2009.00379.x.

[20] RAIOLA A M, DOMINIETTO A, GHISO A, *et al*. Unmanipulated haploidentical bone marrow transplantation and posttransplantation cyclophosphamide for hematologic malignancies after myeloablative conditioning[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(1): 117-122. DOI:10.1016/j.bbmt.2012.08.014.

[21] FAYARD A, DAGUENET E, BLAISE D, *et al*. Evaluation of infectious complications after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation with post-transplant cyclophosphamide following reduced-intensity and myeloablative conditioning: a study on behalf of the Francophone Society of Stem Cell Transplantation and Cellular Therapy (SFGM-TC)[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(10): 1586-1594. DOI:10.1038/s41409-019-0475-7.

(收稿:2020-06-17;修回:2020-07-22)

(编辑 汪勤俭)