DOI:10.16016/j.1000-5404.202006089

成人遗传性骨髓衰竭综合征异基因造血干细胞移植供者相关基因筛选的意义及疗效分析

朱丽丹,张 曦,孔佩艳,刘 耀,张 诚,高 力,马影影,向茜茜,刘 俊,高 蕾 400037 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第二附属医院血液病医学中心,全军血液病中心,创伤、烧伤与复合伤研究国家重点实验室

[摘要] **目的** 探讨异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)供者骨髓衰竭基因筛选对成人遗传性骨髓衰竭综合征(inherited bone marrow failure syndromes, IBMFS)疗效的影响。**方法** 收集本院2014年7月至2019年2月行allo-HSCT的65例成人骨髓衰竭综合征(bone marrow failure syndromes,BMFS)患者资料,根据骨髓衰竭基因检测结果,阳性者为IBMFS;阴性者为获得性骨髓衰竭综合征(acquired bone marrow failure syndromes, ABMFS)。IBMFS患者的移植供者依据骨髓衰竭基因检测结果进行选择,ABMFS患者根据配型情况分别选择同胞间HLA全相合供者、非血缘供者或HLA单倍体相合亲缘供者,观察患者造血重建、移植相关并发症及总生存等情况。**结果** 65例BMFS患者中有5例(7.7%)骨髓衰竭基因检测阳性,诊断为IBMFS。其中3例因亲缘供者检测出造血衰竭基因更换为非血缘供者,另外2例选择健康亲缘供者进行移植。IBMFS患者在供者造血植入、急慢性移植物抗宿主病、发热、巨细胞病毒感染等方面与ABMFS患者无显著差别。随访至2019年9月,5例IBMFS患者均生存,60例ABMFS患者58例存活。**结论** 成人IBMFS骨髓衰竭基因检测筛选健康供者行allo-HSCT可达到ABMFS患者相同的移植疗效。

[关键词] 骨髓衰竭基因;遗传性骨髓衰竭综合征;造血干细胞移植;成人

[中图法分类号] R446.9; R551.3; R617 [文献标志码] A

Clinical significance of screening donor related genes for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in treatment of inherited bone marrow failure syndrome in adults and analysis on clinical efficacy

ZHU Lidan, ZHANG Xi, KONG Peiyan, LIU Yao, ZHANG Cheng, GAO Li, MA Yingying, XIANG Xixi, LIU Jun, GAO Lei State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Medical Center of Hematology, PLA Center for Hematology, Second Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400037, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of screening donor related genes for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) on the efficacy of the transplantation for adult patients with inherited bone marrow failure syndrome (IBMFS). **Methods** Clinical data of 65 adult BMFS patients undergoing allo-HSCT in our medical center from July 2014 to February 2019 were collected in this study. According to the results of bone marrow failure gene detection, the positive ones were assigned into IBMFS group and the negative into acquired bone marrow failure syndrome (ABMFS). Donor selection for IBMFS patients were performed based on the results of bone marrow failure gene of donor. While, for ABMFS patients, HLA-sibling donors, unrelated donors or HLA-haploid matched donors were selected according to the results of HLA matching. Then the hematopoietic reconstitution, transplantation related complications and total

[基金项目] 陆军军医大学临床医学科研人才培养计划(2018XLC2012);重庆市自然科学基金重点项目(CSTC2019jcyj-zdxmX0023);肿瘤免疫病理学教育部重点实验室开放课题(2018jsz102)

[通信作者] 高 蕾,E-mail:gaolei7765@163.com

survival was observed. **Results** IBMFS was diagnosed in 5 patients out of the 65 patients (7.7%) due to positivity of bone marrow failure gene detection. Among the 5 IBMFS patients, 3 cases underwent unrelated HLA-matched allo-HSCT because hematopoietic failure genes were detected in their related donors, and the other 2 cases received HLA-haploid allo-HSCT from their healthy related donors. There were no significant differences in donor hematopoietic implantation, acute and chronic graft-versus-host diseases, fever and cytomegalovirus infection between the IBMFS group and the ABMFS group. Till September 2019, all the 5 patients from the IBMFS group were survived, so were the 58 patients from the 60 ABMFS patients. **Conclusion** As long as healthy donors are selected according to bone marrow failure gene detection, adult IBMFS patients can achieve the same effect as ABMFS patients after allo-HSCT.

[**Key words**] bone marrow failure gene; inherited bone marrow failure syndrome; hematopoietic stem cell transplantation; adults

Supported by the Clinical Research Talent Training Plan of Army Medical University (2018XLC2012), the Key Program of Natural Science Foundation of Chongqing (CSTC2019jcyj-zdxmX0023), and the Open Project of the Key Laboratory of Tumor Immunopathology of Ministry of Education (2018jsz102).
Corresponding author: GAO Lei, E-mail: gaolei7765@163.com

骨髓衰竭综合征(bone marrow failure syndrome, BMFS)是一组由造血干细胞功能衰竭所导致的一系或多系血细胞生成减少或功能衰竭的疾病,临床多表现为外周血全血细胞减少[1-3]。BMFS 包括获得性骨髓衰竭(acquired BMFS, ABMFS)和遗传性骨髓衰竭(inherited BMFS, IBMFS)两大类,前者以成人为主,后者儿童常见[4]。异基因造血干细胞移植(allogeneic-hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)是治疗 BMFS 的重要方法[5]。同胞、父母、子女等亲缘供者是 allo-HSCT 干细胞的重要来源。由于成人 BMFS 以获得性为主,遗传性 BMFS 比较罕见,移植前供受者骨髓衰竭基因检测往往被忽视,由此可能导致植入失败或植入不良的严重后果[6]。本研究就本中心近 4 年行 allo-HSCT 成人 BMFS 患者造血衰竭基因检测情况及移植治疗转归进行总结,为成人 IBMFS allo-HSCT 治疗提供临床经验。

1 资料与方法

1.1 病例资料

收集本院 2014 年 7 月至 2019 年 2 月 65 例成人 BMFS 行异基因造血干细胞移植患者资料,通过骨髓衰竭基因检测筛选出 5 例 IBMFS 患者。其中,1 例 2014 年 1 月外院诊断为重型再生障碍性贫血(aplastic anemia, SAA),行母供女 HLA 8/10 相合造血干细胞移植术,供者造血完全植入,半年后出现血象及植入指标下降,考虑迟发型植入失败,入我院后行患者及其父母遗传性骨髓衰竭基因检查发现 FANCI 基因突变,诊断为范可尼贫血;3 例诊断为再生障碍性贫血;1 例诊断为骨髓增生异常综合征-难治性贫血(myelodysplastic syndromes-refractory anemia, MDS-RA)。全外显子检测分别显示 TERT、KIF23、PARN、WAS、SLX4 基因突变,5 例分别修正诊断为先天性中性粒细胞减少、先天性角化不良、先天性纯红细胞再生障碍性贫血和范可尼贫血或伴先天性角化不良。IBMFS 的诊断依据完整病史、临床表现和相应的实验室检查与基因检测[7-9]。患者一般情况、受累造血衰竭基因见表 1。60 例 ABMFS 中,48 例诊断重型再生障碍性贫血,1 例阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria, PNH),3 例诊断 MDS-多系病态造血(myelodysplastic syndrome of multi-lineage dysplasia, MDS-MLD),8 例诊断 MDS-难治性贫血伴原始细胞增多(myelodysplastic syndrome-refractory anemia with excess blasts, MDS-RAEB)。

表 1 5 例成人 IBMFS 患者基本情况

病例	性别	年龄/岁	疾病	杂合/纯合	受累基因
1	女	21	范可尼贫血	纯合	FANCI:c.286G>A p.E96K
2	男	40	先天性中性粒细胞减少	纯合	WAS:c.1378C>T p.P460S
3	男	31	先天性纯红细胞再生障碍性贫血	杂合	KIF23:c.1488C>A p.D496E
4	女	21	先天性角化不良	杂合	TERT:c.1138C>T p.P380S
5	男	37	范可尼贫血伴		PARN:c.659A>Cp.K220T
			先天性角化不良	杂合	SLX4:c.1457G>A p.R486H

1.2 造血干细胞移植

1.2.1 供者选择 65例患者均行异基因造血干细胞移植。60例ABMFS患者中,13例行非血缘关系HLA全相合造血干细胞移植(UMD-HSCT),11例行同胞间HLA全相合造血干细胞移植(SMD-HSCT),46例行亲缘间HLA单倍体相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)。5例IBMFS患者中,3例行UMD-HSCT,2例行亲缘间haplo-HSCT(供者造血衰竭基因检测正常)。

1.2.2 移植方案 临床表现以PNH、MDS为主要表现的患者予以BU+CY+ATG方案(白消安0.8 mg/kg,q6h×4 d,环磷酰胺60 mg/kg×2 d,抗人胸腺免疫球蛋白ATG-G:2.5 mg/kg×4 d)预处理[10];临床表现以再生障碍性贫血为主要表现的患者予以FAC方案(氟达拉滨30 mg/m^2×5 d,环磷酰胺45 mg/kg×2 d,抗人胸腺免疫球蛋白ATG-G:2.5 mg/kg×4 d)预处理[11]。

1.2.3 干细胞输注 65例患者中,16例采用外周血造血干细胞移植,输注外周血单个核细胞(MNC)中位数6.25(3.8~16.7)×10^8/kg,CD34$^+$细胞中位数4.1(2.2~8.3)×10^6/kg;49例采用外周血联合骨髓移植,输注外周血MNC中位数5.4(3.2~13.5)×10^8/kg,骨髓有核细胞中位数3.6(1.8~7.9)×10^8/kg,CD34$^+$细胞中位数2.3(1.1~5.1)×10^6/kg。所有患者回输干细胞后48~72 h皮下注射重组人粒细胞刺激因子5~10 μg·kg^{-1}·d^{-1}至造血重建,移植+7 d开始皮下注射重组人血小板生成素(TPO),剂量为300 U·kg^{-1}·d^{-1},连续应用14 d,或用药至血小板计数升至50×10^9/L时停用。

1.2.4 移植物抗宿主病(graft versus host disease,GVHD)防治 haplo-HSCT采用短程他克莫司(FK506)+甲氨蝶呤(MTX)+吗替麦考酚酯(MMF)方案[12]:FK506从-7 d开始,0.03 mg·kg^{-1}·d^{-1}持续静滴24 h,造血重建后改为环孢素注射液2.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}持续静滴24 h,肠道功能恢复后换成口服5 mg/kg,q12h;MTX:+1 d 15 mg/m^2,+3、+6、+11 d 10 mg/m^2;MMF -7 d开始,按总量600 mg·m^{-2}·d^{-1},分2次服用,+90 d减量,逐渐减停。SMD-HSCT采用环孢素(CsA)+MTX+MMF预防GVHD,CsA 2.5 mg·kg^{-1}·d^{-1}从-1 d开始,24 h持续静滴,造血重建后改为口服按静脉加倍剂量;MTX +1、+3、+6 d使用,UMD-HSCT需在+11 d增加1剂MTX治疗;MMF 01 d开始,剂量同上,+30 d后减量停药。若出现急性GVHD,予以甲强龙2 mg·kg^{-1}·d^{-1}冲击治疗,甲强龙治疗无效,可使用CD25单抗、芦可替尼、间充质干细胞、西罗莫司等药物治疗。患者移植基本信息见表2。

表2 成人BMFS患者造血干细胞移植基本信息

临床特征	IBMFS(n=5)	ABMFS(n=60)
年龄/岁	30(21~40)	32(18~49)
性别[例(%)]		
男	3(60.0)	37(61.7)
女	2(40.0)	23(38.3)
供者选择[例(%)]		
UMD-HSCT	3(60.0)	13(21.7)
SMD-HSCT	0(0.0)	11(18.3)
haplo-HSCT	2(40.0)	36(60.0)
预处理方案[例(%)]		
BU+CY+ATG	3(60.0)	12(20.0)
FAC	2(40.0)	48(80.0)
干细胞输注[例(%)]		
外周血	3(60.0)	13(21.7)
外周血+骨髓	2(40.0)	47(78.3)
GVHD预防方案		
CsA+MTX+MMF	3(60.0)	24(40.0)
FK506+ MTX+MMF	2(40.0)	36(60.0)

1.3 随访

随访至2019年9月,移植后3个月内每周复查血常规、肝肾功、FK506/CsA浓度,移植后6个月内每月复查骨髓穿刺活检术,植入指标包括性染色体、供受者嵌合度(STR)、免疫功能检测。移植后6个月至1年每2个月复查以上指标。移植后1年以上每3个月进行以上指标检测。

1.4 统计学分析

采用SPSS 19.0统计软件进行分析。时间用中位数表示,并发症发生情况用例(%)表示,组间比较采用χ^2检验,Kaplan-Meier生存分析比较两组生存率差异。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 成人BMFS发病情况分析

本中心4年接受allo-HSCT且行造血衰竭基因检测的成人BMFS患者共65例。其中,IBMFS 5例,占BMFS的7.7%。60例ABMFS患者亲缘供者造血衰竭基因筛查均未发现阳性病例;5例IBMFS患者亲缘供者中3例发现造血衰竭基因。

2.2 造血重建

64例患者顺利造血重建,1例ABMFS患者移植后+8 d因感染性休克死亡。中性粒细胞恢复中位时间19(13~27)d,血小板重建中位时间21(14~38)d,64例患者为100%供者植入。

2.3 移植后并发症

2.3.1 移植物抗宿主病(GVHD) 60例ABMFS患者中9例患者发生Ⅱ度以上急性GVHD(表3),包括皮疹、腹泻、肝功损害、血尿、恶心、呕吐、消化道出血等,予以甲强龙2 mg·kg^{-1}·d^{-1}治疗后7例好转,

1 例因Ⅳ度 GVHD 合并肺部感染于移植+89 d 死亡,1 例泼尼松减停过程中再次出现急性 GVHD 相关症状,分别换用西罗莫司和芦可替尼后症状缓解。15 例患者发生慢性 GVHD,4 例表现为局限型慢性 GVHD,局部药物治疗后好转;11 例为广泛型慢性 GVHD,予以泼尼松+环孢素治疗,4 例症状控制,7 例控制不佳,分别换用西罗莫司、伊马替尼、芦可替尼、间充质干细胞等治疗,得到有效控制。5 例 IBMFS 患者中 2 例出现Ⅱ度急性 GVHD(表 3),1 例以皮肤为主要表现,1 例皮疹伴腹泻,予以甲强龙 2 mg·kg^{-1}·d^{-1} 冲击治疗后好转;2 例患者发生慢性 GVHD,1 例为局限型 GVHD,1 例为广泛型 GVHD,予以泼尼松+环孢素治疗后好转。

2.3.2 感染 60 例 ABMFS 患者中 41 例出现发热(表 3),先后给予亚胺培南/西司他丁、万古霉素、米卡芬净、伏立康唑抗感染治疗,1 例在移植+8 d,因为耐碳青霉烯肺炎克雷伯菌感染,并发感染性休克死亡。其他患者抗感染治疗后发热得到控制。28 例出现巨细胞病毒血症、12 例出现 BK 病毒血症,其中,5 例合并出血性膀胱炎,予以抗病毒、静脉丙种球蛋白、碱化尿液等处理恢复正常。5 例 IBMFS 患者中 4 例出现发热(表 3),抗感染治疗后体温均恢复正常。2 例出现巨细胞病毒感染,予以抗病毒药物、静脉丙种球蛋白治疗后巨细胞病毒拷贝数降至正常。

表 3 成人 BMFS 患者造血干细胞移植主要结果比较

项目	IBMFS(n=5)	ABMFS(n=60)	P 值
中性粒细胞重建/d	18(14~24)	20(13~27)	0.42
血小板重建/d	22(14~38)	20(14~35)	0.38
Ⅱ~Ⅳ度急性 GVHD[例(%)]			0.12
Ⅱ度急性 GVHD	2(40.0)	7(11.7)	
Ⅲ~Ⅳ急性 GVHD	0(0.0)	2(3.3)	
慢性 GVHD[例(%)]			0.25
局限型慢性 GVHD	1(20.0)	4(6.7)	
广泛型慢性 GVHD	1(20.0)	11(18.3)	
发热[例(%)]	4(80.0)	41(68.3)	0.19
巨细胞病毒感染[例(%)]	2(40.0)	28(46.7)	0.37
生存[例(%)]	5(100.0)	58(96.7)	0.52

2.4 *转归*

随访至 2019 年 9 月,60 例 ABMFS 患者 58 例存活,供者造血 100%植入。其中,3 例患者仍有局限型慢性 GVHD 表现,免疫抑制剂在减量维持过程中。5 例 IBMFS 患者均无病存活,供者造血 100%植入,造血重建后复查骨髓衰竭基因未见相关基因突变。

3 讨论

IBMFS 由骨髓造血干细胞增殖、分化障碍及造血微环境异常所致,是以骨髓衰竭、癌症倾向及先天畸形为表现的一组疾病。常见 IBMFS 包括以全血细胞减少为主要表现的综合征,如范可尼贫血(FA)、先天性角化不良(DC)、严重的中性粒细胞减少(SCN)、Shwachman-Diamod 综合征(先天性中性粒细胞减少伴胰腺功能不全综合征,SDS),也包括以单系血细胞减少为主要表现的疾病,如先天性巨核细胞性发育不良血小板减少(CAMT)、伴桡骨缺失的血小板减少症(TAR)、先天性纯红细胞再生障碍性贫血(DBA)[13]。IBMFS 是异基因造血干细胞移植的绝对适应证,国外多家移植中心联合进行了数百例 IBMFS 的造血干细胞移植治疗,取得了令人满意的临床疗效[14-15]。在儿童骨髓衰竭综合征中,IBMFS 约占 20%,移植前供受者造血衰竭基因检测成为临床共识。成人骨髓衰竭综合征中 IBMFS 的发病率如何? 在移植过程中需要注意什么问题? 目前,仅在美国范可尼贫血二次移植多中心回顾性研究中见到相关亚组分析,81 例第 1 次移植失败的患者中有 5 例年龄大于 21 岁,这 5 例患者第 1 次移植均采用亲缘供者,但供者并未进行造血衰竭基因相关检查[6]。

本组 65 例成人 BMFS 行异基因造血干细胞移植且行骨髓衰竭基因检测患者筛选出 5 例骨髓衰竭基因检测阳性,诊断 IBMFS 患者,占比 7.7%。由此可见,IBMFS 在成人骨髓衰竭综合征中所占比例并不算低,应该引起临床足够重视。进一步分析发现 5 例患者中 3 例患者的亲缘供者也存在造血衰竭基因突变,其中 1 例患者在母供女 HLA 单倍体造血干细胞移植后半年再次出现造血衰竭综合征表现,造血衰竭基因检测发现患者与其母亲(供者)均存在 FANCI:c 基因突变,后更换为非血缘 HLA 全相合供者,达到稳定造血植入。因此,对于成人 BMFS 行 allo-HSCT 有两个问题需要引起临床重视:①IBMFS 的诊断与鉴别诊断。成人 IBMFS 容易被误诊为 ABMFS,需进行造血衰竭基因检测进行鉴别。近年来,二代测序技术迅速发展,具有高效、灵敏、特异的优点,为遗传性疾病诊断及鉴别诊断带来巨大的突破。其检测方法是提取送检标本中基因组 DNA,分析相关遗传基因蛋白质编码区域以及外显旁侧内含子区的点突变和短片段插入/缺失突变,对目的基因序列采用脱氧核糖核酸测序方法检测突变位点。此二代测序技术目标基因覆盖率及准确率高,有助于 IBMFS 的诊断和鉴别诊断[16]。②IBMFS 造血干细胞移植供者选择,同胞间全相合供者仍是最佳选择,但由于 IBMFS 这类疾病发病年龄跨度大,特异性强,确诊患者的亲属可能为携带者,或者是尚未发病的患者,因此,如果选择亲缘间供者,无论全相合或者单倍体供者,均需要完善供者造血衰竭基因的检查,避免移植后再次出现 IBMFS。如供者为 IBMFS 携带者或诊断 IBMFS,均不能作为移植供者[17]。因 IBMFS 为遗传

性疾病,亲缘间相似疾病患者概率大,从而减少了供者的选择范围。对于 IBMFS 患者,造血干细胞移植供者的另一重要来源为骨髓库。我中心 5 例 IBMFS 患者中 3 例因亲缘间供者为 IBMFS 携带者或确诊患者,选择进行了非血缘关系 HLA 全相合造血干细胞移植术;另 2 例患者亲缘间供者检测骨髓衰竭基因正常,选择了 HLA-haplo HCST。虽然非血缘关系供者 IBMFS 可能性较小,但为避免移植后出现 IBMFS,在条件允许的情况下增加非血缘供者骨髓衰竭基因检查也是有必要的。

本研究还探讨了成人 ABMFS 和 IBMFS 移植转归情况。虽然 IBMFS 与 ABMFS 患者例数相差较大(5 例 *vs* 60 例),但结果显示只要 IBMFS 选择合适的供者,其移植疗效完全可以达到 ABMFS 患者相似水平,供者造血植入、急慢性 GVHD、感染发生率均无显著差别。IBMFS 患者在移植过程中,除仔细评估供受者造血衰竭基因外,移植预处理方案、GVHD 预防方案、干细胞数量等也无特殊要求。

总之,成人 IBMFS 应该引起临床高度关注,allo-HSCT 过程中需对亲缘供者进行骨髓衰竭基因检测。IBMFS 选择骨髓衰竭基因阴性健康供者行 allo-HSCT 可达到 ABMFS 患者移植相同疗效。

参考文献:

[1] BISWAJIT H, PRATIM P P, KUMAR S T, *et al*. Aplastic anemia: a common hematological abnormality among peripheral pancytopenia[J]. N Am J Med Sci, 2012, 4(9): 384-388. DOI:10.4103/1947-2714.100980.

[2] SIEFF C A. Introduction to acquired and inherited bone marrow failure[J]. Hematol Clin N Am, 2018, 32(4): 569-580. DOI:10.1016/j.hoc.2018.04.008.

[3] WEGMAN-OSTROSKY T, SAVAGE S A. The genomics of inherited bone marrow failure: from mechanism to the clinic [J]. Br J Haematol, 2017, 177(4): 526-542. DOI:10.1111/bjh.14535.

[4] 中华医学会儿科学分会血液学组,《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议[J]. 中华儿科杂志,2014,52(2):103-106. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.02.006.
Hematology Group of Pediatrics Branch of Chinese Medical Association, Editorial Board of The Chinese Journal of Pediatrics. Advice on the diagnosis and treatment of acquired aplastic anemia in children[J]. Chin J Pediatr, 2014,52(2):103-106. DOI:10.3760/cma.j.issn.0578-1310.2014.02.006.

[5] DALLE J H, LATOUR R P. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes[J]. Int J Hematol, 2016, 103(4): 373-379. DOI: 10.1007/s12185-016-1951-0.

[6] AYAS M, EAPEN M, LE-RADEMACHER J, *et al*. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for patients with fanconi anemia and bone marrow failure[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(10): 1790-1795. DOI:10.1016/j.bbmt.2015.06.012.

[7] 竺晓凡. 儿童骨髓衰竭综合征[J]. 实用儿科临床杂志,2007,22(3): 165-167.
ZHU X F. Bone marrow failure syndrome in children[J]. J Appl Clin Pediatr, 2007,22(3): 165-167.

[8] CHIRNOMAS S D, KUPFER G M. The inherited bone marrow failure syndromes[J]. Pediatr Clin N Am, 2013, 60(6): 1291-1310. DOI:10.1016/j.pcl.2013.09.007.

[9] WEST A H, CHURPEK J E. Old and new tools in the clinical diagnosis of inherited bone marrow failure syndromes[J]. Hematol Am Soc Hematol Educ Program, 2017, 2017(1): 79-87. DOI:10.1182/asheducation-2017.1.79.

[10] XU L P, XU Z L, WANG F R, *et al*. Unmanipulated haploidentical transplantation conditioning with busulfan, cyclophosphamide and anti-thymoglobulin for adult severe aplastic anaemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(2): 188-192. DOI:10.1038/bmt.2017.237.

[11] ZENG Y J, WANG S B, WANG J S, *et al*. Optimal donor for severe aplastic anemia patient requiring allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a large-sample study from China[J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 2479. DOI:10.1038/s41598-018-20853-9.

[12] GAO L, LIU J, ZHANG Y Q, *et al*. Low incidence of acute graft-versus-host disease with short-term tacrolimus in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation[J]. Leuk Res, 2017, 57: 27-36. DOI:10.1016/j.leukres.2017.02.006.

[13] NARAYANAN S. Managing anaemia in bone marrow failure syndromes[J]. Curr Opin Support Palliat Care, 2018, 12(4): 538-541. DOI:10.1097/SPC.0000000000000397.

[14] DIETZ A C, SAVAGE S A, VLACHOS A, *et al*. Late effects screening guidelines after hematopoietic cell transplantation for inherited bone marrow failure syndromes: consensus statement from the second pediatric blood and marrow transplant consortium international conference on late effects after pediatric HCT[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23(9): 1422-1428. DOI:10.1016/j.bbmt.2017.05.022.

[15] PARIKH S, BESSLER M. Recent insights into inherited bone marrow failure syndromes[J]. Curr Opin Pediatr, 2012, 24(1): 23-32. DOI: 10.1097/MOP.0b013e32834eca77.

[16] MURAMATSU H, OKUNO Y, YOSHIDA K, *et al*. Clinical utility of next-generation sequencing for inherited bone marrow failure syndromes[J]. Genet Med, 2017, 19(7): 796-802. DOI:10.1038/gim.2016.197.

[17] ALTER B P. Inherited bone marrow failure syndromes: considerations pre- and posttransplant[J]. Blood, 2017, 130(21): 2257-2264. DOI:10.1182/blood-2017-05-781799.

(**收稿**:2020-06-10;**修回**:2020-07-16)

(编辑 汪勤俭)