血液疾病

DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003542

重视造血干细胞移植后的少见严重并发症

高铭阳，高　蕾
（陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心，重庆　400037）

【摘　要】造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）是目前血液系统疾病治疗的重要手段。近年来，随着HSCT技术的日益成熟和完善，越来越多的患者实现了移植后的长生存，但移植本身仍然是一种高风险的治疗方法，移植后相关并发症的发生是阻碍移植后患者长期生存的一道难关。其中，移植相关血栓性微血管病（transplantation associated thrombotic microangiopathy，TA-TMA）、闭塞性细支气管炎综合征（bronchiolitis obliterans syndrome，BOS）和移植后淋巴增殖性疾病（post-transplant lymphoproliferative disease，PTLD），3种并发症虽然发病率较低，但死亡率极高，一旦发生会对患者的生存及生活质量带来较大影响。因此，重视移植后少见严重并发症是提高移植患者生存率和生活质量的重要内容。

【关键词】造血干细胞移植；移植相关血栓性微血管病；闭塞性细支气管炎综合征；移植后淋巴增殖性疾病
【中图分类号】R457.7　　【文献标志码】A　　【收稿日期】2024-05-07

Attention to rare and severe complications after hematopoietic stem cell transplantation

Gao Mingyang，*Gao Lei*
（*Medical Center of Hematology*，*The Second Affiliated Hospital of Army Medical University*）

【**Abstract**】Hematopoietic stem cell transplantation（HSCT）holds significant therapeutic value in the treatment of both benign and malignant hematological disorders. In recent years，as the HSCT technology has continued to advance and improve，an increasing number of patients have achieved prolonged survival post-transplantation. However，transplantation remains a high-risk treatment modality. A major challenge in the overall management of transplant recipients is the development of post-transplant complications，which represents a significant barrier to long-term patient survival. There are several rare but severe post-transplant complications that clinicians must be vigilant about，such as transplantation-associated thrombotic microangiopathy，bronchiolitis obliterans syndrome，and post-transplant lymphoproliferative disease. Although the incidence of these complications is relatively low，their associated mortality rates are high，and they can have a profound impact on the survival and quality of life of patients. Therefore，maintaining a keen awareness of rare and severe post-transplant complications is crucial for improving the survival rate of transplant recipients and their quality of life.

【**Key words**】hematopoietic stem cell transplantation；transplantation-associated thrombotic microangiopathy；bronchiolitis obliterans syndrome；post-transplant lymphoproliferative disease

常见的造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）后的并发症主要包括复发、感染以及移植物抗宿主病（graft versus host disease，GVHD），有效预防和治疗这些并发症对于提升移植治疗效果及患者的长期生存至关重要。但有一些相对少见的移植后相关并发症，如移植相关血栓性微血管病（transplantation associated thrombotic microangiopathy，TA-TMA）、闭塞性细支气管炎综合征（bronchiolitis obliterans syndrome，BOS）、移植后淋巴增殖性疾病（post-transplant lymphoproliferative disease，PTLD）等，这几种并发症在目前的诊断和治疗中仍然存在许多困难，严重影响患者的生存及生活质量。如何更好地认识和发现移植后少见严重并发症，并给予有效的治疗措施，成为目前亟待关注和解决的问题。

作者介绍：高铭阳，Email：1713521774@qq.com，
研究方向：造血干细胞移植。
通信作者：高　蕾，陆军军医大学第二附属医院血液病医学中心副主任、干细胞与生物治疗科主任；主任医师、教授、博士生导师；中华医学会血液学分会白血病学组委员；重庆市医学会血液病专委会主任委员。从事造血干细胞移植、造血微环境损伤与救治的临床和基础研究，擅长难治性恶性血液病的诊断和治疗，承担国家自然科学基金、国家重大研发计划子课题等项目20项，在*JCO*、*eClinicalMedicine*等杂志发表SCI论文23篇，最高影响因子50.17，国家发明/实用新型专利20余项，主编、副主编专著各1项。获得国家科技进步二等奖、中华医学会科技奖一等奖、重庆市科技进步一等奖等奖项6项；获评法国梅里埃研究院优秀青年科学家奖、全国巾帼建功标兵、陆军科技英才、重庆科技英才-创新领军人才、重庆市十佳科技青年、重庆市学术技术后备人选。Email：gaolei7765@163.com。
基金项目：重庆市科卫联合医学科研项目面上资助项目（编号：2023ZDXM022）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20240717.0954.010（2024-07-18）

1 TA-TMA

TA-TMA是造血干细胞移植术后的一种严重并发症，通常发生在移植后20~100 d。TA-TMA在异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，allo-HSCT）后的发生率为0.5%~76%，自体移植后TA-TMA的发生率略低，为0%~27%[1-2]，国内报道其在allo-HSCT后的发生率为2.3%~4%[3-5]。现有文献报道TA-TMA发生率数据存在较大差异，很可能与不同移植中心诊断标准存在差异有关。

TA-TMA的主要临床表现包括微血管性溶血性贫血、血小板减少、发热、肾功能损害，一些患者可伴有神经系统改变和多器官功能障碍[6]。TA-TMA的死亡率约50%，高危患者的死亡率可高达80%[1,7-8]。目前TA-TMA的诊断标准众多，根据《造血干细胞移植相关血栓性微血管病诊断和治疗中国专家共识（2021年版）》[9]，我国目前推荐使用Jodele S等[8]和中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组[10]提出的TA-TMA诊断标准，该标准是目前全世界范围内应用最广泛的TA-TMA诊断标准，其综合考虑了临床表现、实验室标志物和病理学特点等，实用性和准确性强。最近，欧洲血液和骨髓移植学会、美国移植和细胞治疗学会、亚太血液和骨髓移植小组以及国际血液和骨髓移植研究中心联合发布报告，在修改后的Jodele标准基础上，就TA-TMA的诊断和预后特征达成了共识[11]：一是TA-TMA可以直接通过临床和实验室标准进行诊断，不需要活检。二是使用修改后的Jodele标准提出共识诊断标准，并增加贫血和血小板减少症的定义。当以下7个特征中≥4个特征在14 d内出现2次时，即可诊断为TA-TMA：①贫血，定义为尽管植入了中性粒细胞，但仍无法实现输血独立性；血红蛋白下降≥1 g/dL或新发输血依赖；②血小板减少症，定义为未能实现血小板植入、输血需求高于预期、血小板无效输注或血小板完全植入后基线血小板计数减少≥50%；③乳酸脱氢酶超过正常上限；④存在破裂红细胞；⑤高血压；⑥可溶性C5b-9超过正常上限；⑦蛋白尿（随机尿蛋白/肌酐比值≥1 mg/mg）。三是具有以下任何特征的患者非复发死亡风险增加，应分层为高危TA-TMA：C5b-9升高、乳酸脱氢酶升高≥正常上限的2倍、随机尿蛋白/肌酐比值≥1、多器官功能障碍、并发Ⅱ~Ⅳ级急性移植物抗宿主病（acute graft versus host disease，aGVHD）或感染（细菌或病毒）。四是所有allo-HSCT和儿童自体HSCT患者应在移植后的前100 d内每周筛查TA-TMA。

TA-TMA的治疗首先需要及时减停钙调抑制剂（例如环孢素、他克莫司）和mTOR受体抑制剂（例如西罗莫司），同时控制感染、高血压、GVHD等可能会诱发TA-TMA的合并症，若上述治疗效果不佳，则可以使用血浆置换、依库珠单抗、利妥昔单抗、去纤苷等二线治疗手段[6,12-15]。近些年，国外相关临床研究报道了各种补体定向疗法在TA-TMA中的应用，包括甘露聚糖结合凝集素相关丝氨酸蛋白酶-2抑制剂和第二代抗C5定向疗法[15-18]。尽管TA-TMA的治疗近些年取得了一些进展，但由于其临床表现及诊断的特异性还不是很高，患者是否发生TA-TMA难以判断，导致诊断及治疗延迟，发生TA-TMA的患者总体预后较差。因此，找到TA-TMA发生的高危风险因素，总结出早期诊断TA-TMA更合理的方法，早期干预并减轻TA-TMA的严重程度，是未来努力的方向。

2 BOS

BOS是一种以HSCT后新发的持续性气流受限为特征的临床综合征。其病理表现主要为细支气管损伤后引发上皮炎症反应及修复过程中气道肉芽组织出现过度增生，这一病理变化进而导致了小气道的狭窄甚至完全闭塞，从而对患者的呼吸功能产生严重影响[19-20]。但在实际临床工作中，BOS可仅通过肺功能改变和影像学特征建立临床诊断，无需BOS的病理学诊断。BOS大多于移植后100 d至2年出现[21-22]，通常起病隐匿，早期患者可无任何症状表现，但出现明显症状时肺部已受损严重，最终可发生呼吸功能衰竭甚至死亡[23-24]。

BOS在移植后的发生率为3%~6.5%[22,25-26]，在合并慢性移植物抗宿主病（chronic graft versus host disease，cGVHD）的情况下，BOS的发生率可升高至7%~10%，因此有专家认为BOS可视为cGVHD在肺部的具体表现[27-28]。BOS的临床症状通常在中重度患者中才会出现，主要表现为慢性干咳、劳力性呼吸困难、运动耐量下降等。其诊断主要依靠肺功能检查、肺部高分辨CT以及病理活检。依据《造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征诊断与治疗中国专家共识（2022年版）》[26]，满足以下4个标准即可诊断BOS：一是FEV1/FVC小于0.7；二是FEV1应低于预测值的75%，在吸入β2受体激动剂后，FEV1增加应少于200 mL，且改善率低于12%；三是需根据肺部CT、细菌或真菌培养等检查，排除各类呼吸道感染的可能性；四是需符合以下3条中的至少1条：①肺部CT有典型BOS改变（空气潴留征、小气道壁增厚或扩张）；②有空气滞留的证据，RV大于120%预测值；③存在其他部位的cGVHD。由于BOS患者常常合并肺部感染，若临床上发现移植后患者反复发生肺部感染，应考虑合并BOS诊断的可能。因此，在BOS的临床诊断中，排除其他病因非常重要，如感染、隐源性机化性肺炎、晚期放疗毒性、哮喘、慢性阻塞性肺疾病等。

糖皮质激素联合钙调磷酸酶抑制剂是目前cGVHD治疗的首选方案，但对于BOS的治疗反应较差，有效率仅为20%~40%[26,29-30]。原因可能是BOS在早期阶段往往没有明显的呼吸道症状，影像学也很难发现，极易漏诊，而当发现并进行治疗时，损伤往往已经发展到了不可逆的程度。因此，在小气道纤维化重构之前，即疾病早期，是BOS治疗的最佳阶段。有研究表明，FAM方案（即氟替卡松、阿奇霉素和孟鲁司特的3药联合应用）联合糖皮质激素治疗BOS，可显著改善患者预后，2年OS约为76%，5年OS为40%~60%，比先前报道的2年OS为40%和5年OS为20%明显提升[19,31-33]。此外，JAK2抑制剂芦可替尼和抗纤维化药物吡非尼酮等靶向炎症和纤维化的新药[34-35]、体外光分离疗法和间充质干细胞在BOS的治疗中也已显示出一定的治疗潜力[36]。选择性ROCK2抑制剂在cGVHD患者的BOS治疗中有近30%的缓解率，并且有逆转纤维化的作用，也为BOS的挽救治疗提供了一种潜在的新选择[37-39]。糖皮质激素的长期应用易导致

BOS患者反复发生机会性感染，而反复的感染又是导致患者死亡的主要原因，如何平衡糖皮质激素应用与感染之间的关系是目前BOS治疗的矛盾点。另外，BOS与肺部感染的鉴别也是目前的难点，BOS常会与肺部感染同时存在，极易漏诊和误诊。在实际临床工作中，若患者处于肺部感染状态，首先应积极控制感染，再进一步明确BOS诊断。若感染反复难愈，BOS诊断困难，可在有条件的中心谨慎行活检以明确诊断[26]。对于BOS的预防，除了戒烟和积极预防感染外，移植后患者还应定期接受肺功能常规检查，对于存在cGVHD或其他危险因素的个体，更应增加肺功能监测的频率。未来，寻找BOS特异性标志物，早期诊断、及时治疗是提高其治疗效果的关键问题。

3 PTLD

PTLD是移植后患者因免疫抑制状态引发EB病毒（epstein-barr virus，EBV）感染或再激活所诱发的严重并发症。移植后患者的免疫系统受到抑制，导致EBV特异性T细胞数量减少或功能受损，在此免疫监控减弱的环境下，EBV易引发淋巴细胞异常增殖，进而诱发PTLD[40-42]。值得注意的是，EBV主要侵袭B细胞，但亦有部分情况感染T细胞或NK细胞，从而引发T/NK细胞亚型的病变。国内外研究数据显示allo-HSCT后PTLD发生率为0.8%~11.9%[43-46]，移植后1~5个月为PTLD的发病高峰期，中位发生时间为移植后55~63 d[47-48]。PTLD主要表现为发热和淋巴结肿大，依据《造血干细胞移植后EB病毒相关淋巴增殖性疾病中国专家共识（2022年版）》[49]，符合以下条件可诊断为“确诊的PTLD”：一是临床表现需具备发热、淋巴结肿大、肝脾肿大或其他结外器官受累等症状；二是在组织活检病理中，需满足以下①、②中的任意一条和③：①原有组织结构被增生的淋巴组织所破坏；②利用细胞学或病毒标志物检测发现单克隆或寡克隆细胞群；③在组织样本中通过DNA、RNA或蛋白检测证实EBV感染的存在（需注意，仅血液中DNA阳性并不能作为PTLD的诊断依据）。由于PTLD早期症状不典型且进展迅速，当患者出现DNA血症并伴有明显的淋巴结或肝脾肿大或其他结外器官受累表现，且在排除其他潜在原因后，可考虑为“临床诊断的PTLD”。

EBV主要感染B细胞，利妥昔单抗因此成为PTLD的一线治疗选择。研究表明，在免疫抑制剂减量的基础上使用利妥昔单抗，缓解率可达84%[40,50-53]。但利妥昔单抗在预防PTLD的发生上来说意义还不明确，其仅能降低EBV-DNA血症的发生率，不能降低PTLD的发生率[54]。此外，EBV特异性细胞毒T细胞（EBV-CTL）在PTLD的治疗中显示出了良好的效果和应用前景，供者来源EBV-CTL的完全缓解率可达50.0%~84.6%[55-57]，供者淋巴细胞输注、化疗、手术切除和局部放疗也可用于一线治疗效果不佳的PTLD患者。PTLD是allo-HSCT后最严重的并发症之一，可爆发性进展，如不能得到及时诊治，死亡率可高达60%~80%[58-59]。因此对于移植后出现发热且伴有淋巴结肿大的患者，需要尽快做淋巴结活检明确是否有PTLD的诊断。对于有明确危险因素的患者，如HLA配型不合、应用ATG、原发病为重型再生障碍性贫血、二次移植、发生急慢性GVHD、巨细胞病毒阳性[60-62]，则需早期监测EB病毒含量，发现EB病毒含量超过阈值及时行抗病毒治疗，警惕PTLD的发生。

4 展 望

移植后的少见严重并发症虽然发病率低，但临床进展迅速，死亡率高，部分病例从疑诊到死亡仅数天。这些并发症的诊断、鉴别及治疗存在许多困难，对临床医生提出了更高的要求。因此，在临床实践过程中，需不断加深对这些少见并发症的认识，注意识别高危因素，警惕此类并发症的发生，做到早发现、早诊断、早治疗。随着未来对发病机制的不断探索，可尝试通过寻找特异性指标、研制特异性药物，并探索适当的策略来监测危险因素，早期发现此类并发症并给予干预，不断优化诊疗流程，以期最终改善患者的总体预后。

参 考 文 献

[1] Gavriilaki E, Sakellari I, Batsis I, et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: Incidence, prognostic factors, morbidity, and mortality in allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Clin Transplant, 2018, 32(9): e13371.

[2] Gavriilaki E, Sakellari I, Anagnostopoulos A, et al. Transplant-associated thrombotic microangiopathy: opening Pandora's box[J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52(10): 1355-1360.

[3] Ye YS, Zheng WY, Wang JS, et al. Risk and prognostic factors of transplantation-associated thrombotic microangiopathy in allogeneic haematopoietic stem cell transplantation: a nested case control study[J]. Hematol Oncol, 2017, 35(4): 821-827.

[4] 韩 伟，韩 悦，陈 佳，等. 异基因造血干细胞移植相关血栓性微血管病16例报告并文献复习[J]. 中华血液学杂志，2016，37(8)：666-670.

Han W, Han Y, Chen J, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation associated thrombotic microangiopathy: 16 cases report and literature review [J]. Chin J Hematol, 2016, 37(8): 666-670.

[5] 韩 悦. 我如何治疗移植相关性血栓性微血管病[J]. 中华血液学杂志，2020，41(4)：272-275.

Han Y. How I treat transplant-associated thrombotic microangiopathy [J]. Chin J Hematol, 2020, 41(4): 272-275.

[6] Laskin BL, Goebel J, Davies SM, et al. Small vessels, big trouble in the kidneys and beyond: hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy[J]. Blood, 2011, 118(6): 1452-1462.

[7] Sartain S, Shubert S, Wu MF, et al. Therapeutic plasma exchange does not improve renal function in hematopoietic stem cell transplantation - associated thrombotic microangiopathy: an institutional experience[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(1): 157-162.

[8] Jodele S, Laskin BL, Dandoy CE, et al. A new paradigm: diagnosis and management of HSCT-associated thrombotic microangiopathy as multi-system endothelial injury[J]. Blood Rev, 2015, 29(3): 191-204.

[9] 中华医学会血液学分会造血干细胞应用学组. 造血干细胞移植相关血栓性微血管病诊断和治疗中国专家共识（2021年版）[J]. 中华血液学杂志，2021，42(3)：177-184.

Hematopoietic Stem Cell Application Group, Chinese Society of Hematology, Chinese Medical Association. Chinese consensus on the diagnosis and management of transplant-associated thrombotic microangiopa-

thy(2021)[J]. Chin J Hematol,2021,42(3):177-184.

[10] Jodele S,Dandoy CE,Myers KC,et al. New approaches in the diagnosis,pathophysiology,and treatment of pediatric hematopoietic stem cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy[J]. Transfus Apher Sci,2016,54(2):181-190.

[11] Schoettler ML,Carreras E,Cho B,et al. Harmonizing definitions for diagnostic criteria and prognostic assessment of transplantation-associated thrombotic microangiopathy:a report on behalf of the European society for blood and marrow transplantation,American society for transplantation and cellular therapy,Asia-Pacific blood and marrow transplantation group,and center for international blood and marrow transplant research[J]. Transplant Cell Ther,2023,29(3):151-163.

[12] Seaby EG,Gilbert RD. Thrombotic microangiopathy following haematopoietic stem cell transplant[J]. Pediatr Nephrol,2018,33(9):1489-1500.

[13] Martínez-Muñoz ME,Forés R,Lario A,et al. Use of defibrotide to treat adult patients with transplant-associated thrombotic microangiopathy[J]. Bone Marrow Transplant,2019,54(1):142-145.

[14] Jodele S,Dandoy CE,Lane A,et al. Complement blockade for TA-TMA:lessons learned from a large pediatric cohort treated with eculizumab[J]. Blood,2020,135(13):1049-1057.

[15] Young JA,Pallas CR,Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy:theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis[J]. Bone Marrow Transplant,2021,56(8):1805-1817.

[16] Young JA,Pallas CR,Knovich MA. Transplant-associated thrombotic microangiopathy:theoretical considerations and a practical approach to an unrefined diagnosis[J]. Bone Marrow Transplant,2021,56(8):1805-1817.

[17] Khaled SK,Kwong YL,Smith M,et al. 387 early results of phase Ⅱ study using OMS721 in patients with hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy(HCT-TMA)[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2017,23(3):282-283.

[18] Khaled SK,Boelens JJ,Cairo MS,et al. 26 narsoplimab(OMS721),a masp-2 inhibitor,for the treatment of adult hematopoietic stem cell transplant-associated thrombotic microangiopathy(HSCT-TMA)[J]. Transplant Cell Ther,2021,27(3):24-26.

[19] Khaled SK,Claes K,Goh YT,et al. Narsoplimab,a mannan-binding lectin-associated serine protease-2 inhibitor,for the treatment of adult hematopoietic stem-cell transplantation-associated thrombotic microangiopathy[J]. J Clin Oncol,2022,40(22):2447-2457.

[20] Williams KM. How I treat bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Blood,2017,129(4):448-455.

[21] Soubani AO,Uberti JP. Bronchiolitis obliterans following haematopoietic stem cell transplantation[J]. Eur Respir J,2007,29(5):1007-1019.

[22] Shiari A,Nassar M,Soubani AO. Major pulmonary complications following Hematopoietic stem cell transplantation:what the pulmonologist needs to know[J]. Respir Med,2021,185:106493.

[23] Hofstetter E,Henig NR,Kappeler D. Prevalence of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) following allogeneic hematopoietic stem cell transplant (alloHSCT) in the USA,Europe and Japan[J]. Blood,2019,134:5678.

[24] Shulman HM,Cardona DM,Greenson JK,et al. NIH Consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease:II. The 2014 Pathology Working Group Report[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2015,21(4):589-603.

[25] Williams KM,Chien JW,Gladwin MT,et al. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. JAMA,2009,302(3):306-314.

[26] Myrdal OH,Aaløkken TM,Diep PP,et al. Late-onset,noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation:a nationwide cohort study of long-term survivors[J]. Respiration,2022,101(6):544-552.

[27] 中国医师协会血液科医师分会,中华医学会血液学分会. 造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征诊断与治疗中国专家共识(2022年版)[J]. 中华血液学杂志,2022,43(6):441-447.
China Hematology Association,Chinese Medical Doctor Association,Chinese Society of Hematology,Chinese Medical Association. Chinese consensus on diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic stem cell transplantation(2022)[J]. Chin J Hematol,2022,43(6):441-447.

[28] Glanville AR,Benden C,Bergeron A,et al. Bronchiolitis obliterans syndrome after lung or haematopoietic stem cell transplantation:current management and future directions[J]. ERJ Open Res,2022,8(3):00185-02022.

[29] Fujii N,Nakase K,Asakura S,et al. Bronchiolitis obliterans with allogeneic hematopoietic cell transplantation:a 10-year experience of the Okayama BMT Group[J]. Int J Hematol,2014,99(5):644-651.

[30] Wolff D,Gerbitz A,Ayuk F,et al. Consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease (GVHD):first-line and topical treatment of chronic GVHD[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2010,16(12):1611-1628.

[31] Hildebrandt GC,Fazekas T,Lawitschka A,et al. Diagnosis and treatment of pulmonary chronic GVHD:report from the consensus conference on clinical practice in chronic GVHD[J]. Bone Marrow Transplant,2011,46(10):1283-1295.

[32] Williams KM,Cheng GS,Pusic I,et al. Fluticasone,azithromycin,and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant,2016,22(4):710-716.

[33] Kordjazy N,Amini S. A review of the therapeutic potential of the cysteinyl leukotriene antagonist Montelukast in the treatment of bronchiolitis obliterans syndrome following lung and hematopoietic-stem cell transplantation and its possible mechanisms[J]. Ther Adv Respir Dis,2024,18:17534666241232284.

[34] Cheng GS,Storer B,Chien JW,et al. Lung function trajectory in bronchiolitis obliterans syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplant[J]. Ann Am Thorac Soc,2016,13(11):1932-1939.

[35] Zhang XY,Zhao XL,Shen YY,et al. Ruxolitinib as an effective and steroid-sparing first-line treatment in newly diagnosed BOS patients after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Front Pharmacol,2022,13:916472.

[36] Matthaiou EI,Sharifi H,O'Donnell C,et al. The safety and tolerability of pirfenidone for bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplant (STOP-BOS) trial[J]. Bone Marrow Transplant,2022,57(8):1319-1326.

[37] Fraebel J,Engelhardt BG,Kim TK. Noninfectious pulmonary complications after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther,2023,29(2):82-93.

[38] Jagasia M,Lazaryan A,Bachier CR,et al. ROCK2 inhibition with

belumosudil（KD025）for the treatment of chronic graft-versus-host disease[J]. J Clin Oncol，2021，39(17)：1888-1898.

[39] Cutler C，Lee SJ，Arai S，etal. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy：the ROCKstar study[J]. Blood，2022，139(11)：1772.

[40] Wang Y，Wu DP，Zhang X，et al. A phase Ⅱ study of belumosudil for chronic graft-versus-host disease in patients who failed at least one line of systemic therapy in China[J]. BMC Med，2024，22(1)：142.

[41] Liu L，Liu QF，Feng SZ. Management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorder after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ther Adv Hematol，2020，11：2040620720910964.

[42] DeStefano CB，Desai SH，Shenoy AG，et al. Management of post-transplant lymphoproliferative disorders[J]. Br J Haematol，2018，182(3)：330-343.

[43] Al Hamed R，Bazarbachi AH，Mohty M. Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease（EBV-PTLD）in the setting of allogeneic stem cell transplantation：a comprehensive review from pathogenesis to forthcoming treatment modalities[J]. Bone Marrow Transplant，2020，55：25-39.

[44] Ru YH，Zhang X，Song TM，et al. Epstein-Barr virus reactivation after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation：multifactorial impact on transplant outcomes[J]. Bone Marrow Transplant，2020，55(9)：1754-1762.

[45] Gao XN，Lin J，Wang LJ，et al. Risk factors and clinical outcomes of Epstein-Barr virus DNAemia and post-transplant lymphoproliferative disorders after haploidentical and matched-sibling PBSCT in patients with hematologic malignancies[J]. Ann Hematol，2019，98(9)：2163-2177.

[46] 牛燕燕，董玉君，尹 玥，等. 全血EB病毒DNA载量对异基因造血干细胞移植后淋巴增殖性疾病的诊断价值[J]. 中华血液学杂志，2021，42(11)：904-910.

Niu YY，Dong YJ，Yin Y，et al. The diagnostic value of whole blood Epstein-Barr virus DNA load in lymphoproliferative diseases after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Chin J Hematol，2021，42(11)：904-910.

[47] Marjanska A，Styczynski J. Who is the patient at risk for EBV reactivation and disease：expert opinion focused on post-transplant lymphoproliferative disorders following hematopoietic stem cell transplantation[J]. Expert Opin Biol Ther，2023，23(6)：539-552.

[48] Luo XY，Mo XD，Xu LP，et al. A retrospective analysis on anti-CD20 antibody-treated Epstein-Barr virus-related posttransplantation lymphoproliferative disorder following ATG-based haploidentical T-replete hematopoietic stem cell transplantation[J]. Ann Hematol，2020，99(11)：2649-2657.

[49] Xu LP，Zhang CL，Mo XD，et al. Epstein-Barr virus-related post-transplantation lymphoproliferative disorder after unmanipulated human leukocyte antigen haploidentical hematopoietic stem cell transplantation：incidence，risk factors，treatment，and clinical outcomes[J]. Biol Blood Marrow Transplant，2015，21(12)：2185-2191.

[50] 中华医学会血液学分会，中国医师协会血液科医师分会. 造血干细胞移植后EB病毒相关淋巴增殖性疾病中国专家共识（2022年版）[J]. 中华血液学杂志，2022，43(9)：716-725.

Chinese Society of Hematology，Chinese Medical Association，China Hematology Association，Chinese Medical Doctor Association. Chinese consensus on the diagnosis and management of Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disorders after hematopoietic stem cell transplantation(2022)[J]. Chin J Hematol，2022，43(9)：716-725.

[51] García-Cadenas I，Castillo N，Martino R，et al. Impact of Epstein Barr virus-related complications after high-risk allo-SCT in the era of pre-emptive rituximab[J]. Bone Marrow Transplant，2015，50(4)：579-584.

[52] 李 彧，奚逢瑜，张维华，等. EB病毒感染所致肝脏损伤患者病毒特异性CD4$^+$T细胞和CD8$^+$T细胞功能分析[J]. 中华肝脏病杂志，2024，32(1)：64-71.

Li Y，Xi FG，Zhang WH，etc Functional analysis of virus specific CD4$^+$T cells and CD8$^+$T cells in patients with liver injury caused by EB virus infection[J]. Chin J Hepatol，2024，32(1)：64-71.

[53] Zimmermann H，Nitsche M，Pott C，et al. Reduction of immunosuppression combined with whole-brain radiotherapy and concurrent systemic rituximab is an effective yet toxic treatment of primary central nervous system post-transplant lymphoproliferative disorder（pCNS-PTLD）：14 cases from the prospective German PTLD registry[J]. Ann Hematol，2021，100(8)：2043-2050.

[54] Atallah-Yunes SA，Salman O，Robertson MJ. Post-transplant lymphoproliferative disorder：update on treatment and novel therapies[J]. Br J Haematol，2023，201(3)：383-395.

[55] Dominietto A，Tedone E，Soracco M，et al. *In vivo* B-cell depletion with rituximab for alternative donor hemopoietic SCT[J]. Bone Marrow Transplant，2012，47(1)：101-106.

[56] Doubrovina E，Oflaz-Sozmen B，Prockop SE，et al. Adoptive immunotherapy with unselected or EBV-specific T cells for biopsy-proven EBV+ lymphomas after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. Blood，2012，119(11)：2644-2656.

[57] Styczynski J，van der Velden W，Fox CP，et al. Management of Epstein-Barr Virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation：Sixth European Conference on Infections in Leukemia（ECIL-6）guidelines[J]. Haematologica，2016，101(7)：803-811.

[58] Lee M，Abousaud A，Harkins RA，et al. Important considerations in the diagnosis and management of post-transplant lymphoproliferative disorder[J]. Curr Oncol Rep，2023，25(8)：883-895.

[59] Mucha K，Foroncewicz B，Ziarkiewicz-Wróblewska B，et al. Post-transplant lymphoproliferative disorder in view of the new WHO classification：a more rational approach to a protean disease?[J]. Nephrol Dial Transplant，2010，25(7)：2089-2098.

[60] Ocheni S，Kroeger N，Zabelina T，et al. EBV reactivation and post transplant lymphoproliferative disorders following allogeneic SCT[J]. Bone Marrow Transplant，2008，42(3)：181-186.

[61] Fujimoto A，Hiramoto N，Yamasaki S，et al. Risk factors and predictive scoring system for post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant，2019，25(7)：1441-1449.

[62] Lindsay J，Othman J，Heldman MR，et al. Epstein-Barr virus posttransplant lymphoproliferative disorder：update on management and outcomes[J]. Curr Opin Infect Dis，2021，34(6)：635-645.

[63] Kinzel M，Dowhan M，Kalra A，et al. Risk factors for the incidence of and the mortality due to post-transplant lymphoproliferative disorder after hematopoietic cell transplantation[J]. Transplant Cell Ther，2022，28(1)：53. e1-53.e10.

（责任编辑：曾 玲）