

造血干细胞移植在血液疾病中的应用进展

王昱 黄晓军

北京大学人民医院、北京大学血液病研究所 100044

通信作者:黄晓军, Email: xjhrm@medmail.com.cn

基金项目:国家自然科学基金(81770189、81530046、81621001)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.08.020

Advances in hematopoietic stem cell transplantation for hematological disease

Wang Yu, Huang Xiaojun

Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Huang Xiaojun, Email: xjhrm@medmail.com.cn

造血干细胞移植(HSCT)在全球范围内持续得到广泛应用。同时,随着移植技术的不断进步,HSCT的适应证得以进一步拓宽。此外,对于不具备HLA全相合同胞供者又需要接受allo-HSCT的患者而言,亲属单倍体相合同胞供者已成为造血干细胞的一个重要来源。

一、全球HSCT的持续增长态势

国际骨髓移植登记中心(IBMTR)公布的最新数据显示,美国allo-HSCT病例数逐年增长,2013年超过8 000例,2016年为8 539例。同样,根据欧洲骨髓移植登记组(EBMT)的资料,2013年欧洲allo-HSCT例数超过15 000例,2016年为16 507例^[1]。来自中国骨髓移植登记组(CBMTR)的数据显示,2017年共有102家医院进行了登记,共完成HSCT 8 186例,其中auto-HSCT 1 576例(占19%),allo-HSCT 6 601例(占81%)。

全世界HSCT例数逐年增加得益于由移植技术的不断进步成熟带来的移植相关非复发死亡率(NRM)的下降。近10年来,尽管高龄、高危和移植合并症指数高的患者比例在增加,移植后5年NRM由20世纪80年代的37%、90年代的39%下降到近10年的23%($P=0.007$)^[2]。

其次,单倍体移植在全世界的迅猛发展使得“人人都有供者”的时代到来了。在allo-HSCT中,从供受者关系来看,IBMTR的数据显示,2013年起美国亲缘HLA不合移植的比例超过脐血干细胞移植,2016年达到1 500例(11%),超过脐血干细胞移植的500余例。EBMT的资料显示,2013年起欧洲亲缘HLA不合移植的比例超过脐血干细胞移植,2016年达到2 000余例,超过脐血干细胞移植的400余例^[1]。CBMTR的数据显示,2013年起,亲缘HLA不合移植超过同胞HLA全相合同胞移植;2016年起亲缘HLA不合移植在allo-HSCT中占比超过50%;2017年在allo-HSCT中,亲缘HLA不合移植占56%(3 723例),同胞HLA全相合同胞移植占27%(1 803例),非血缘移植占12%(791例),脐血干细胞移植占4%(284例)。

由此可见,随着移植技术及合并症处理技术的成熟、供者来源匮乏的根本解决,HSCT作为多种血液疾病的根治手段,在全球范围内正处于逐年增长的态势。

二、HSCT适应证的扩展

在上述三个大型登记组资料中,急性髓系白血病(AML)占allo-HSCT适应证的首位。随着移植技术的日渐成熟,移植适应证从恶性血液病扩展到非恶性血液病,同时老年血液病患者的移植也得到长足发展。

(一)HSCT在重型再生障碍性贫血(SAA)中的应用

IBMTR的数据显示,2005到2015年间,共有2 471例SAA患者接受同胞全相合同胞移植,小于18岁、大于18岁患者的3年总生存(OS)率分别为91%、78%;1 751例SAA患者接受非血缘移植,小于18岁、大于18岁患者的3年OS率分别为78%、68%。我国多中心前瞻或登记组的资料显示,单倍体移植不论作为二线还是一线治疗SAA均取得了与同胞全相合同胞移植相同的疗效(OS率接近90%),因此中国专家共识推荐小于50岁的新诊断SAA和小于60岁的难治复发SAA为HSCT的适应证^[3]。CBMTR的资料显示,2017年全国共有888例SAA患者接受了HSCT,其中单倍体移植492例(56%)。

(二)HSCT在先天性遗传代谢病中的应用

EBMT的数据显示,2016年16 507例allo-HSCT中原发性免疫缺陷病占3%,先天性遗传代谢病占0.9%^[1]。北京大学血液病研究所报道,采用白消安、氟达拉滨、环磷酰胺(BFC)联合抗胸腺细胞球蛋白(ATG)的预处理方案进行单倍体移植成功治疗6例黏多糖综合征或肾上腺脑白质营养不良,6例均获得稳定植入,4例发生Ⅱ度急性移植物抗宿主病(GVHD),中位随访292 d,均无病生存。

(三)HSCT在老年患者中的应用

由于减低强度预处理移植方案的发展以及老年综合评估领域的进步,高龄患者移植比例在逐年增加。CBMTR的数据显示,2016年,60岁以上患者在auto-HSCT中占比超过

50%, ≥70岁的患者比例也在增加(12%);在allo-HSCT中, 60岁以上患者占30%, ≥70岁的患者比例也在增加(4.6%)。北京大学血液病研究所的数据显示,急性白血病患者大于或小于50岁接受清髓移植疗效相当。近年综合老年评估的发展和移植合并症指数的更新为HSCT在老年患者中的应用提供了更好的评估手段,对于权衡利弊、选择移植方案均有所裨益。

三、单倍型移植的发展及广泛应用

随着单倍型移植成功克服HLA免疫屏障及其近年来的长足发展,目前单倍型移植在全球范围内得到广泛应用。EBMT急性白血病工作组(ALWP-EBMT)的数据显示,对于在allo-HSCT中占比第1位的急性白血病,单倍型移植例数从2007年的360例增加到2013年的1 029例、2017年的1 746例。CBMTR的数据显示,在allo-HSCT中占比第1位的急性髓系白血病(AML)中,单倍型移植例数从2015年的646例增加到2017年的1 402例;在allo-HSCT中占比第2位的急性淋巴细胞白血病(ALL)中,单倍型移植例数从2015年的581例增加到2017年的980例。

(一)单倍型移植的历史

同胞间HLA完全相合的概率仅为25%~30%^[3]。尤其在我国,随着独生子女家庭的增多,HLA相合的同胞供者逐年减少,而几乎所有患者均有至少1名HLA部分相合或单倍型亲属供者(父母、子女、同胞或堂表亲)^[4-6]。20世纪80、90年代采用传统移植方式(应用与同胞HLA全相合移植类似的预处理方案,采用保留T细胞的骨髓或外周血干细胞作为移植植物)进行单倍型移植, Powles等^[7]报道移植排斥率为29%,重度急性GVHD发生率高达80%,1年NRM为54%; Beatty等^[8]报道排斥率为21%,重度急性GVHD发生率为63%,而HLA全相合同胞移植排斥率仅为2%,急性GVHD发生率30%,NRM为20%。鉴于研究初期极高的合并症发生率和极低的成功率,单倍型移植一度被视为禁区,国内外学者梦想能够跨越HLA屏障。

在HLA不相合供者移植中,国外多采用体外去T细胞技术,通过采集大量富含CD34⁺细胞增加干细胞数量促进植入,虽然降低了GVHD的发生率,但操作复杂,需特殊仪器,并且免疫重建慢、复发率高,OS率并没有改善。在清髓性体外去T细胞移植中, Lang等^[9]报道的排斥率为17%,1年NRM为29%; Aversa等^[10]报道的排斥率为9%,1年NRM为37%。在非清髓性移植中, Spitzer等^[11]报道的去T细胞排斥率为43%,重度急性GVHD发生率为31%,1年NRM为23%; Rizzieri等^[12]报道的排斥率为8%,重度急性GVHD发生率为13%,1年NRM为31%。

(二)单倍型移植的发展

20世纪90年代后期,学者们致力于研究通过减低预处理强度降低移植相关毒性/NRM,探索建立新的方法诱导免疫耐受形成以克服HLA不合免疫屏障降低GVHD的发生。

1. ATG和粒细胞集落刺激因子(G-CSF)为基础的方案:黄晓军等从1996年开始,经过多年的系列研究,建立了基于

G-CSF和ATG诱导免疫耐受的非体外去T细胞的单倍型移植模式,患者获得良好的植入,虽然急性GVHD发生率较HLA全相合移植稍高,但重度GVHD发生率并无差别,提示这一技术成功跨越HLA不合免疫屏障^[13]。此后经过不断完善,建立了基于单倍型移植后新型供者淋巴细胞输注(DLI)的白血病复发防治体系、基于生物预警标记的单倍型移植后GVHD的分层干预模式、适合单倍型移植的感染合并症防治体系,使单倍型移植的推广从梦想变为现实,近年来被国内外同行公认为单倍型移植体系的“北京方案”^[14-15]。王昱、黄晓军等^[16]总结了756例“北京方案”单倍型移植的恶性血液病患者的10年长期随访情况,100%的患者实现完全供者植入,重度急/慢性GVHD的累积发生率低于15%,3年NRM为18%,标危、高危患者3年无病生存(DFS)率分别为68%、49%。

韩国学者报道了83例含ATG的减低强度预处理单倍型移植治疗AML/MDS患者,100%的患者实现完全供者植入,重度急性GVHD累积发生率为7%,广泛型慢性GVHD发生率为18%,1年NRM为17%,CR₁、CR₂、难治愈患者的2年DFS率分别为60%、53%、4%^[17]。意大利学者报道了80例接受ATG、G-CSF和噻替哌为基础单倍型移植的恶性血液病患者,标危、高危患者3年DFS率分别为54%、37%^[18]。综上,黄晓军等针对世界再生医学、供者来源匮乏这一共性难题,开创性发展、完善了单倍型移植体系并取得确切疗效,使得ATG和G-CSF为基础的单倍型非体外去T细胞移植广泛应用于亚洲和意大利的多家移植中心。为“人人都有移植供者”的新时代奠定了基础。

2. 移植后环磷酰胺(PTCY)模式:近年来,PTCY成为单倍型移植另一个重要模式。环磷酰胺早年被发现可以选择性杀伤增殖期同种异体反应性T细胞^[19],而非增殖性非同种异体反应性T细胞、造血干细胞作用很小,在动物模型中可降低急性GVHD的发生^[20]。随后,霍普金斯和西雅图的学者尝试应用移植后大剂量环磷酰胺预防GVHD的方案进行非体外去T细胞的单倍型移植^[21-22]。2008年,西雅图和巴尔的摩报道68例急性白血病患者接受PTCY方案单倍型移植,移植排斥率为13%,II~IV度、III/IV度急性aGVHD发生率分别为34%、6%,2剂PTCY组广泛型慢性GVHD发生率低于1剂PTCY组($P=0.05$),1年NRM、复发率分别为15%、51%,2年OS率、无事件生存(EFS)率分别为36%、26%^[22]。2010年后,欧美报道了不含全身照射(TBI)PTCY方案行单倍型移植的结果。热那亚、亚特兰大、休斯顿等移植中心报道环磷酰胺为基础的预处理方案加PTCY,NRM在7%~18%^[23-26]。

(三)如何进一步提高单倍型移植的疗效

ATG/G-CSF模式和PTCY模式使得非体外去T细胞单倍型移植日趋成熟,从而拓宽了单倍型移植的适应证,研究的重心转为高危以及难治愈患者。EBMT的资料显示,对于60岁以上的老年AML患者,单倍型移植(PTCY方案占62%)、非血缘移植(ATG为主)的粒细胞植入率分别为

90%、97% ($P < 0.001$), 60 d 血小板植入率分别为 88%、95% ($P = 0.005$), 2 年慢性 GVHD 发生率分别为 27%、41% ($P = 0.005$), 广泛型慢性 GVHD 发生率分别为 11%、21% ($P = 0.004$), 复发率分别为 28%、32% ($P = 0.50$), NRM 分别为 38%、28% ($P = 0.06$), 无白血病生存 (LFS) 率分别为 35%、0% ($P = 0.4$), OS 率分别为 39%、42% ($P = 0.30$), 无 GVHD 和复发生存率 (GRFS) 分别为 30%、25% ($P = 0.120$)^[27]。通过多年不断努力, 单倍型移植的 NRM 近年来得以显著降低。EBMT 的数据显示, 对于疾病危险度指数 (DRI) 为低危的患者, NRM 从 2001–2005 年的 55.4% 降为 2006–2010 年的 35.2%、2011–2015 年的 25.8%; 对于 DRI 为高危的患者, NRM 从 2001–2005 年的 46.4%、2006–2010 年的 49.3% 降为 2011–2015 年的 32.6%。目前, 单倍型移植预处理和移植模式相关的问题主要为: PTCY 应用 1 d 还是 2 d 更好? 移植来源用骨髓还是外周血更好? ATG 与 PTCY 结合是否具有更好的疗效?

法国和意大利的多中心研究显示, 以噻替哌、依托泊苷、环磷酰胺为主的减低强度预处理结合 5 mg/kg ATG 和 PTCY 单倍型移植方案治疗难治复发恶性血液病 (27 例), 与同胞全相合 (16 例) 及非血缘移植 (29 例) 相比, 2 年复发率分别为 22.4%、31.2%、21.5%, NRM 分别为 16.7%、20.5%、31.3%, OS 率分别为 54.7%、49.2%、37.9%, EFS 率分别为 49.3%、43.8%、28.0%。单倍型移植、非血缘移植组 II ~ IV 度急性 GVHD 发生率分别为 11.1%、41.4% ($P < 0.001$), GRFS 率分别为 44.4%、10.3% ($P = 0.022$); 对于 AML 患者, 单倍型移植、同胞全相合移植、非血缘移植组 OS 率分别为 70.6%、77.8%、50.0%, LFS 率分别为 52.9%、66.7%、50.0%^[28]。本中心以往研究结果显示, 北京方案联合小剂量 PTCY 应用于高 GVHD 风险的母亲供者单倍型移植, II ~ IV 度急性 GVHD 发生率 [17% (95% CI 5% ~ 29%)] 显著低于同期配对的非母亲供者移植 [33% (95% CI 25% ~ 41%)] 及历史对照母亲供者移植 [56% (95% CI 42% ~ 70%)] ($P = 0.04$, $P < 0.001$), NRM 和生存率也得到显著改善^[29]。

四、未来十年 allo-HSCT 面临的机遇与挑战

白血病复发仍是 allo-HSCT 失败的主要原因之一。CIBMTR 的资料显示, 复发在非同胞相合移植后的 100 d 内、100 d 后的死亡原因中分别占 29%、57%, 在非血缘移植后的 100 d 内、100 d 后的死亡原因中分别占 23%、46%。移植后复发防治除了传统的二次移植和 DLI, 近年来的研究热点集中在对 DLI 进行改良、与新药的结合应用以及新型细胞免疫治疗。

(一) 改良 DLI

为减少 DLI 相关毒性, 同时最大限度地保留移植抗白血病 (GVL) 效应, 对传统 DLI 进行改良的尝试应运而生。本中心采用 G-CSF 动员的外周血干细胞采集物输注 (GPBSCI) 结合 DLI 后应用短程免疫抑制剂防治移植后复发安全有效。根据危险度分层治疗形成了完备的改良 DLI 体系 (对于移植后血液学复发患者进行治疗性改良 DLI, 对于 MRD 阳

性患者进行干预性 DLI, 对于移植前处于难治复发状态的患者进行预防性改良 DLI)^[30]。最近, 基于 DLI 后微小残留病 (MRD) 和 GVHD 双指标指导的多次化疗联合 DLI, 与单次化疗联合 DLI 比较, 再次复发率明显降低 (22% 对 56%, $P < 0.001$), LFS、OS 率明显提升 (71% 对 35%, $P < 0.001$; 78% 对 44%, $P < 0.001$)^[31]。

(二) 移植后新药维持治疗

降低移植后复发的手段之一是移植后维持治疗, 可供选择的措施包括: FLT3 抑制剂、组蛋白去乙酰化抑制剂、去甲基化药物、单克隆抗体、免疫调节药物、CAR-T、肿瘤疫苗等。去甲基化药物阿扎胞苷可以增加调节性 T 细胞 (Treg) 的数量, 且可诱导 CD8⁺T 细胞的反应, 可能是其增强移植抗肿瘤效应而不增加 GVHD 的机制之一^[32]。Battipaglia 等^[33]报道 27 例患者移植后以索拉菲尼维持治疗, 1 年 OS 率、LFS 率分别为 (92±6)%、(92±5)%。最近, FLT3 抑制剂 midostaurin 作为 FLT3 患者移植后的维持治疗, 与安慰剂对照相比, 对 CR₁ 患者显著提高了生存 ($HR = 0.61$), 而对于非 CR₁ 患者未显示出优势 ($HR = 0.98$)^[34]。

(三) 新型细胞免疫治疗

新型细胞免疫治疗包括 CAR-T、肿瘤相关抗原特异性自体抗肿瘤 T 细胞^[35]、抗原肽刺激的过继免疫治疗与肿瘤疫苗相结合及 NK 细胞等。

随着 CAR-T 治疗的发展, CAR-T 与移植相结合已成为改善移植疗效的有效手段之一。在移植前, CAR-T 可用于清扫 CR 患者的残留病灶, 也可用于降低难治复发患者的肿瘤负荷; 对于移植后复发或进展患者, CAR-T 是挽救治疗措施中较为有效的手段之一, 另外 CAR-T 还可作为巩固或维持治疗, 降低高危患者的移植后复发风险。本中心应用自体 CAR-T 治疗 DLI 失败的血液学复发 B 细胞急性淋巴细胞白血病 (B-ALL) 患者 (6 例)^[30] 和 DLI 失败的 MRD 阳性 B-ALL 患者 (7 例)^[36], 均取得良好疗效, 且仅有 1 例发生轻度 GVHD, 无严重细胞因子释放综合征 (CRS) 发生。

CAR-T 治疗的优势是短期缓解率很高, 但也遇到了诸多难题: ①目前已进行临床试验的 CAR-T 包括 CD19、CD22-CAR-T 均为治疗 B-ALL, 治疗复发 AML 的 CD33/CD123 靶点 CAR-T 仅为 I 期临床试验。②虽然迅猛发展的 CAR-T 细胞治疗在基础研究和临床试验中显示出良好的靶向性和杀伤性, 但疗效的持久性有待验证。③脱靶效应 (CAR-T 细胞在攻击靶向抗原肿瘤细胞的同时, 因攻击其他正常组织或细胞而造成的不必要损伤)。④炎症因子风暴和严重 CRS。因此, 短期内 CAR-T 治疗代替 HSCT 几乎是不可能的。

五、结语

allo-HSCT 和 auto-HSCT 仍然是多种恶性和非恶性血液病的唯一根治手段, 故而全球范围年移植例数在持续增长。单倍型移植技术体系的建立和完善, 使 HSCT 彻底告别供者来源缺乏的时代。以 ATG 和 G-CSF 为基础的非体外去 T 细胞单倍型移植体系 (北京方案) 和随后国外发展的 PTCY 非体外去 T 细胞单倍型移植体系为 HSCT 的改进做出了突出

贡献。

在移植技术不断完善的同时,一些新药及新的治疗方式不断涌现,如何平衡两者间的关系是面临的新问题。移植前后纳入新药、细胞治疗和免疫治疗的综合治疗体系应运而生。一旦肿瘤负荷下降,通过自体 and 异体过继细胞免疫治疗可能取得分子学缓解(MRD阴性)且保留宿主抗肿瘤免疫功能。另外,一系列基因/表观遗传学的发展为恶性血液病早期复发识别和分层诊治提供了可能。随着这些问题的解决,将迎来真正意义上的个体化移植时代。

未来在多中心协作和转化医学研究的支持下,现有 HSCT 模式发生革命性改变(操作上更简单、可控,疗效更为稳定),进而持续引领 HSCT 乃至血液疾病治疗的发展。移植后短期生存不是我们追求的唯一目标,促进患者体感和心理功能恢复并最终回归家庭和社会应得到高度关注。

参 考 文 献

- [1] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Is the use of unrelated donor transplantation leveling off in Europe? [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(9):1139-1148. DOI: 10.1038/s41409-018-0153-1.
- [2] Malard F, Chevallier P, Guillaume T, et al. Continuous reduced nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a single-institution's three decade experience [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8): 1217-1223. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.021.
- [3] Xu L, 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): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [4] Wang Y, Chang YJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype- mismatched transplant? [J]. *Blood*, 2014, 124(6):843-850. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563130.
- [5] Wang Y, Wu DP, Liu QF, et al. Donor and recipient age, gender and ABO incompatibility regardless of donor source: validated criteria for donor selection for haematopoietic transplants [J]. *Leukemia*, 2018, 32(2): 492-498. DOI: 10.1038/leu.2017.199.
- [6] Mo XD, Zhang YY, Zhang XH, et al. The role of collateral related donors in haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Science Bulletin*, 2018, 63(20): 1376-1382. DOI: 10.1016/j.scib.2018.08.008.
- [7] Powles RL, Morgenstern GR, Kay HE, et al. Mismatched family donors for bone-marrow transplantation as treatment for acute leukaemia [J]. *Lancet*, 1983, 1(8325): 612-615.
- [8] Beatty PG, Clift RA, Mickelson EM, et al. Marrow transplantation from related donors other than HLA-identical siblings [J]. *N Engl J Med*, 1985, 313(13): 765-771. DOI: 10.1056/NEJM198509263131301.
- [9] Lang P, Greil J, Bader P, et al. Long-term outcome after haploidentical stem cell transplantation in children [J]. *Blood Cells Mol Dis*, 2004, 33(3):281-287. DOI: 10.1016/j.bc-md.2004.08.017.
- [10] Aversa F, Terenzi A, Tabilio A, et al. Full haplotype-mismatched hematopoietic stem-cell transplantation: a phase II study in patients with acute leukemia at high risk of relapse [J]. *J Clin Oncol*, 2005, 23(15): 3447-3454. DOI: 10.1200/JCO.2005.09.117.
- [11] Spitzer TR. Haploidentical stem cell transplantation: the always present but overlooked donor [J]. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, 2005: 390-395. DOI: 10.1182/asheducation-2005.1.390.
- [12] Rizzieri DA, Koh LP, Long GD, et al. Partially matched, nonmyeloablative allogeneic transplantation: clinical outcomes and immune reconstitution [J]. *J Clin Oncol*, 2007, 25(6): 690-697. DOI: 10.1200/JCO.2006.07.0953.
- [13] Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T-cell depletion for the treatment of hematological malignancies [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2006, 38(4): 291-297. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705445.
- [14] Kanakry CG, Fuchs EJ, Luznik L. Modern approaches to HLA-haploidentical blood or marrow transplantation [J]. *Nat Rev Clin Oncol*, 2016, 13(1): 10-24. DOI: 10.1038/nrclinonc.2015.128.
- [15] Chang YJ, Huang XJ. Haploidentical SCT: the mechanisms underlying the crossing of HLA barriers [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(7): 873-879. DOI: 10.1038/bmt.2014.19.
- [16] Wang Y, Liu DH, Liu KY, et al. Long-term follow-up of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for the treatment of leukemia: nine years of experience at a single center [J]. *Cancer*, 2013, 119(5):978-985. DOI: 10.1002/cncr.27761.
- [17] Lee KH, Lee JH, Lee JH, et al. Reduced-intensity conditioning therapy with busulfan, fludarabine, and antithymocyte globulin for HLA- haploidentical hematopoietic cell transplantation in acute leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Blood*, 2011, 118(9): 2609-2617. DOI: 10.1182/blood-2011-02-339838.
- [18] Di Bartolomeo P, Santarone S, De Angelis G, et al. Haploidentical, unmanipulated, G-CSF-primed bone marrow transplantation for patients with high-risk hematologic malignancies [J]. *Blood*, 2013, 121(5): 849-857. DOI: 10.1182/blood-2012-08-453399.
- [19] Mayumi H, Umesue M, Nomoto K. Cyclophosphamide-induced immunological tolerance: an overview [J]. *Immunobiology*, 1996, 195(2):129-139. DOI: 10.1016/S0171-2985(96)80033-7.
- [20] Luznik L, Jalla S, Engstrom LW, 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.
- [21] O'Donnell PV, Luznik L, Jones RJ, et al. Nonmyeloablative bone marrow transplantation from partially HLA-mismatched related

- donors using posttransplantation cyclophosphamide [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(7):377-386.
- [22] Luznik L, O'Donnell PV, Symons HJ, et al. HLA-haploidentical bone marrow transplantation for hematologic malignancies using nonmyeloablative conditioning and high-dose, posttransplantation cyclophosphamide [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14 (6): 641- 650. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.03.005.
- [23] Raiola AM, Dominietto A, di Grazia C, et al. Unmanipulated haploidentical transplants compared with other alternative donors and matched sibling grafts [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20 (10): 1573- 1579. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.029.
- [24] Bashey A, Zhang X, Sizemore CA, et al. T-cell-replete HLA-haploidentical hematopoietic transplantation for hematologic malignancies using post-transplantation cyclophosphamide results in outcomes equivalent to those of contemporaneous HLA-matched related and unrelated donor transplantation [J]. *J Clin Oncol*, 2013, 31 (10):1310- 1316. DOI: 10.1200/JCO.2012.44.3523.
- [25] Di Stasi A, Milton DR, Poon LM, et al. Similar transplantation outcomes for acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome patients with haploidentical versus 10/10 human leukocyte antigen- matched unrelated and related donors [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12): 1975-1981. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.08.013.
- [26] Robinson TM, O'Donnell PV, Fuchs EJ, et al. Haploidentical bone marrow and stem cell transplantation: experience with post-transplantation cyclophosphamide [J]. *Semin Hematol*, 2016, 53 (2): 90-97. DOI: 10.1053/j.seminhematol.2016.01.005.
- [27] Santoro N, Labopin M, Giannotti F, et al. Unmanipulated haploidentical in comparison with matched unrelated donor stem cell transplantation in patients 60 years and older with acute myeloid leukemia: a comparative study on behalf of the ALWP of the EBMT [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1): 55. DOI: 10.1186/s13045-018-0598-0.
- [28] Duléry R, Ménard AL, Chantepie S, et al. Sequential Conditioning with Thiotepa in T Cell- Replete Hematopoietic Stem Cell Transplantation for the Treatment of Refractory Hematologic Malignancies: Comparison with Matched Related, Haplo- Mismatched, and Unrelated Donors [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (5): 1013- 1021. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.01.005.
- [29] Wang Y, Chang YJ, 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]. *Oncoimmunology*, 2017, 6(11): e1356152. DOI: 10.1080/2162402X.2017.1356152.
- [30] Wang Y, Chen H, Chen J, et al. The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in China [J]. *Cancer Lett*, 2018, 438: 63-75. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.030.
- [31] Yan CH, Liu QF, Wu DP, et al. Prophylactic donor lymphocyte infusion (DLI) followed by minimal residual disease and graft-versus-host disease- guided multiple dlis could improve outcomes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with refractory/relapsed acute leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (8): 1311- 1319. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.04.028.
- [32] Mohty M, Chevallier P. Azacitidine after allo- SCT: the good without the bad? [J]. *Blood*, 2012, 119(14): 3199-3200. DOI: 10.1182/blood-2012-02-406678.
- [33] Battipaglia G, Ruggeri A, Massoud R, et al. Efficacy and feasibility of sorafenib as a maintenance agent after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for Fms-like tyrosine kinase 3-mutated acute myeloid leukemia [J]. *Cancer*, 2017, 123 (15): 2867-2874. DOI: 10.1002/cncr.30680.
- [34] Schlenk RF, Weber D, Fiedler W, et al. Midostaurin added to chemotherapy and continued single-agent maintenance therapy in acute myeloid leukemia with FLT3-ITD [J]. *Blood*, 2019, 133 (8): 840-851. DOI: 10.1182/blood-2018-08-869453.
- [35] Williams KM, Hanley P, Grant M, et al. Complete remissions post infusion of multiple tumor antigen specific T cells for the treatment of high risk leukemia and lymphoma patients after HCT [J]. *Blood*, 2017, 130: 4516.
- [36] Cheng YF, Chen YH, Yan CH, et al. Donor-derived CD19-targeted T cell infusion eliminates B cell acute lymphoblastic leukemia minimal residual disease with no response to donor lymphocytes after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Engineering*, 2019, 5 (1): 150- 155. DOI: 10.1016/j.eng.2018.12.006.

(收稿日期:2019-01-31)

(本文编辑:徐茂强)