

马法兰替代环磷酰胺的预处理方案 在异基因造血干细胞移植治疗 恶性髓系血液病的临床研究

张樱 黄勇 魏嘉璘 阎嶂松 何祎 马巧玲 杨栋林 冯四洲 韩明哲 姜尔烈

【摘要】 目的 评价以马法兰(Mel)替代改良白消安(Bu)+环磷酰胺(Cy)(Bu/Cy)方案中Cy的预处理方案在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)治疗恶性髓系血液病中的有效性及安全性。方法 分析94例进行allo-HSCT的恶性髓系血液病患者临床资料,其中48例采用Bu+Cy+氟达拉滨(Flu)+阿糖胞苷(Ara-C)(BCFA)方案预处理,46例采用Bu+Mel+Flu+ Ara-C(BMFA)方案预处理。移植后观察比较两组预处理方案相关不良反应、植入率、移植物抗宿主病(GVHD)、感染发生、非复发死亡(NRM)率以及总生存(OS)率。结果 两组患者均获得中性粒细胞成功植入。BMFA组Ⅲ~Ⅳ度口腔溃疡以及腹泻发生率均高于BCFA组($P<0.05$),BMFA组急性GVHD(aGVHD)发生率较高,但差异无统计学意义(36.5%对56.5%, $P=0.100$)。中位随访42个月,BCFA组和BMFA组NRM率分别为12.5%和19.6%($P=0.400$)。BMFA组复发率显著低于BCFA组,分别为4.3%和25.0%($P=0.009$)。两组OS率分别为(71.8±6.7)%和(76.1±6.3)%($P=0.852$),无病生存(DFS)率分别为(67.8±8.9)%和(76.1±6.3)%($P=0.567$),BCFA组均略低于BMFA组,但差异均无统计学意义。结论 应用Mel替代Cy的预处理方案治疗恶性髓系血液病复发率较低,并获得较满意的DFS率,但应注意预处理相关毒性的预防及aGVHD的治疗和干预。

【关键词】 马法兰; 移植预处理; 造血干细胞移植; 血液病

Control study of melphalan instead of cyclophosphamide as a myeloablative conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for treatment of myeloid malignancies Zhang Ying, Huang Yong, Wei Jialin, Yan Zhangsong, He Yi, Ma Qiaoling, Yang Donglin, Feng Sizhou, Han Mingzhe, Jiang Erlie. Institute of Hematology & Blood Diseases Hospital, CAMS & PUMC, Tianjin 300020, China

Corresponding author: Jiang Erlie, Email:jiangerlie@163.com

【Abstract】 **Objective** To evaluate melphalan instead of cyclophosphamide in modified busulfan-cyclophosphamide regimen as a new myeloablative conditioning regimen for the treatment of myeloid malignancies patients receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT). **Methods** The clinic data of 94 myeloid malignancies patients undergoing allogeneic HSCT were analyzed, of which 48 patients received Bu+Cy+Flu+Ara-C, 46 cases Bu+Mel+Flu+Ara-C regimens. Rregimen-related toxicity, engraftment, graft-versus-host disease (GVHD), infection condition, non-relapse mortality, and overall survival were compared between the two groups. **Results** All patients achieved neutrophil engraftment. The incidence of grade Ⅲ-Ⅳ oral mucositis and diarrhea in BMFA group was higher than in BCFA group ($P<0.05$). The incidence of acute GVHD in BMFA group was also higher than in BCFA group but without statistically significant difference (36.5% over 56.5%, $P=0.100$). With a median follow up of 42 months, the incidence of no relapse mortality in BCFA group was 12.5% and 19.6% in BMFA group ($P=0.400$). The relapse rate in BMFA group (4.3%) was significantly lower than in BCFA group (25.0%, $P=0.009$). The overall survival rates were (71.8±6.7)% and (76.1±6.3)% ($P=0.852$), and disease-free survival rates were (67.8±8.9)% and (76.1±6.3)% ($P=0.567$) were comparable between BCFA group and BMFA group. **Conclusion** Melphalan instead of cyclophosphamide as a new myeloablative

conditioning regimen had lower relapse and satisfied disease-free survival rates, but the risk of regimen-related toxicity and GVHD should be taken into consideration.

【Key words】 Melphalan; Transplantation conditioning; Hematopoietic stem cell transplantation; Hematologic diseases

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是目前治愈多种血液系统恶性疾病的重要手段,移植前预处理具有降低肿瘤负荷及清除免疫屏障的重要作用,是移植成败的关键。目前我中心allo-HSCT治疗恶性髓系血液病预处理常用BCFA方案[白消安(Bu)+环磷酰胺(Cy)+氟达拉滨(Flu)+阿糖胞苷(Ara-C)],与经典Bu/Cy方案相比,髓外毒性及移植后抗宿主病(GVHD)发生率低^[1],但Cy仍存在较明显的心脏毒性并易致出血性膀胱炎。本研究我们采用马法兰(Mel)替代BCFA方案中的Cy,并设计临床资料匹配BCFA方案对照组。通过长期随访,对其疗效及安全性进行前瞻性随机对照研究。

病例和方法

1. 病例:选取我中心2009年12月至2012年2月进行allo-HSCT的恶性髓系血液病患者94例,原发病包括急性髓系白血病(AML)、骨髓增生异常综合征(MDS)及慢性髓性白血病(CML)。CML包括慢性期、加速期、急变期患者。将患者随机分为两组,48例采用BCFA方案预处理,男28例,女20例,中位年龄33(9~52)岁,其中AML 32例、MDS 6例、CML 10例;46例采用Bu+Mel+Flu+Ara-C(BMFA)方案预处理,男28例,女18例,中位年龄34(13~48)岁,其中AML 32例、MDS 9例、CML 5例。两组患者一般情况比较,差异无统计学意义(P 值均 >0.05)。本研究获我院伦理委员会批准。

AML患者参考2009年美国国立综合癌症网络(NCCN)标准,根据细胞遗传学及分子学异常进行危险度分组:①预后良好组:inv(16)、t(8;21)、t(16;16)、细胞遗传学正常伴孤立的NPM1突变;②预后中等组:正常核型、单纯+8、单纯t(9;11)、其他非良好和异常的异常,t(8;21)、inv(16)患者伴c-Kit突变;③预后不良组:复杂核型(≥ 3 种异常)、-5、-7、5q-、7q-、除t(9;11)以外的11q23异常、t(3;3)、t(6;9)、t(9;22)、细胞遗传学正常伴FLT3/ITD突变。两组患者疾病亚型、移植前患者疾病状态、分子遗传学预后分组比较差异无统计学意义(P 值均 >0.05)。

2. 供者情况:BCFA组供者来源HLA同胞全相

合36例,HLA同胞单倍体相合3例,无关供者9例;BMFA组HLA同胞全相合26例,HLA同胞单倍体相合5例,无关供者15例,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。供者采用G-CSF 5~10 $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 进行动员,5 d后采集供者的外周血干细胞。采集后的细胞悬液进行单个核细胞(MNC)计数和CD34⁺细胞计数。采集1~2 d以获得足够数量细胞。按患者体重计算,BCFA组回输MNC中位数为7.00(2.93~14.20) $\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞中位数为2.53(1.42~5.48) $\times 10^8/\text{kg}$;BMFA组回输MNC中位数为6.43(3.86~11.70) $\times 10^8/\text{kg}$,CD34⁺细胞中位数为2.81(1.88~6.88) $\times 10^8/\text{kg}$ 。两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。

3. 预处理方案:BCFA方案:Bu 3.2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,静脉滴注,-9、-8、-7 d;Cy 50 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, -6、-5 d;Flu 30 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$, -4、-3、-2 d;Flu输注完毕后4 h开始滴注Ara-C,剂量为2 $\text{g}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,3~4 h内输注完毕。BMFA方案:Bu、Flu及Ara-C用法与BCFA方案相同,Mel代替Cy,剂量为140 $\text{mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$, -5 d。HLA同胞单倍体及无关供者加用兔抗人胸腺细胞球蛋白(ATG,法国赛达公司产品),剂量为2.0~2.5 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$, -8、-7、-6、-5 d。预处理相关不良反应依据WHO制定的化疗急性和亚急性不良反应分级标准判断^[2],在预处理开始至+28 d内进行评分。

4. GVHD的预防:以短疗程甲氨蝶呤(MTX) + 他克莫司(Tac)或环孢素(CsA)预防GVHD。移植前1 d开始静脉滴注Tac(0.03 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$)或CsA(2 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$),胃肠道症状消失后改为口服,维持Tac血药浓度为10~20 $\mu\text{g}/\text{L}$,CsA血药浓度为200~400 $\mu\text{g}/\text{L}$,+100 d根据情况逐渐减量,移植后6~12个月停用。MTX于+1、+3和+6 d给予,用量分别为15、10和10 mg/m^2 。HLA同胞单倍体及无关供者+11 d增加1次MTX,用量为10 mg/m^2 ,并于预处理化疗开始起口服霉酚酸酯(MMF)预防GVHD。出现II度及以上急性GVHD(aGVHD)后加用甲泼尼龙或联用巴利昔单抗、输注间充质干细胞等治疗。

5. 植入及嵌合状态分析:植活标准为患者外周血中性粒细胞绝对值(ANC) $>0.5\times 10^9/\text{L}$,并持续3 d

以上,停止血小板输注后 $PLT > 20 \times 10^9/L$,并持续 7 d 以上。采用 PCR 检测可变数目串联重复序列和原发病特异性融合基因,采用 FISH 检测性染色体,采用流式细胞仪检测微小残留病以监测植入情况、嵌合状态及复发倾向。

6. 随访:随访截至 2014 年 9 月 1 日。中位随访时间为 42(2~57)个月,其中 BCFA 组中位随访 39(2~57)个月, BMFA 组中位随访时间 45(2~55)个月。通过门诊、住院及电话进行随访,主要观察患者缓解及生存情况。总生存(OS)定义为确诊至患者死亡或随访终点。无病生存(DFS)定义为患者获得完全缓解至复发、死亡或随访终点。

7. 统计学处理:采用 SPSS 19.0 统计软件,计数资料用 χ^2 检验,例数较少者采用 Fisher 精确概率法检验,计量资料采用 t 检验、秩和检验。生存分析采用 Kaplan-Meier 生存曲线,率的比较采用 Log-rank 检验。相关性分析采用 Logistic 回归。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 预处理相关不良反应:两组患者预处理相关不良反应见表 1,最常见的预处理不良反应为口腔溃疡、腹泻及肝功能异常。BMFA 组 III ~ IV 度口腔溃疡以及腹泻发生率均显著高于 BCFA 组(P 值均 < 0.05)。心功能损害和相关出血性膀胱炎的发生率 BCFA 组高于 BMFA 组,分别为 16.7%对 10.9%以及 6.3%对 0。未观察到预处理相关的肺部、中枢神经系统及外周神经系统毒性。

2. 造血功能重建:BCFA 组和 BMFA 组 $ANC > 0.5 \times 10^9/L$ 中位时间分别为 15(12~21)d 和 14(11~22)d($P=0.010$)。BCFA 组 $PLT > 20 \times 10^9/L$ 的中位时间为 21(12~99)d,1 例患者移植后因肺感染死亡,未获得血小板重建。BMFA 组 $PLT > 20 \times 10^9/L$ 的中位时间为 19(11~50)d($P=0.088$),3 例患者于移植后分别因严重肺感染、颅内出血及 aGVHD 死亡,未获得血小板重建。

3. 感染:细菌感染及拟诊真菌感染发生率两组患者差异无统计学意义。巨细胞病毒(CMV)血症及 EB 病毒(EBV)血症 BCFA 组为 12 例, BMFA 组为 23 例($P=0.012$)。

4. GVHD 发生情况:移植后 100 d 内, BCFA 组中 19 例患者发生 aGVHD(39.6%),其中 I ~ II 度 16 例(33.3%), III ~ IV 度 3 例(6.3%); BMFA 组 26 例(56.5%)患者发生 aGVHD($P=0.100$),其中 I ~ II 度 22 例(47.8%)($P=0.152$), III ~ IV 度 4 例(8.7%)($P=0.651$),此组经治疗无效死亡 4 例。BCFA 组发生 cGVHD 18 例,其中局限型 12 例,广泛型 6 例(12.8%),其中 2 例死于重度 cGVHD 合并肺感染; BMFA 组发生 cGVHD 16 例($P=0.784$),其中局限型 8 例,广泛型 8 例(17.8%)($P=0.506$),均表现为皮肤、眼及肝脏、肺脏受累,接受皮质醇激素为主的治疗后均获得控制。

5. 生存及复发情况: BCFA 组非复发死亡(NRM)6 例(12.5%),其中 3 例死于肺感染,1 例死于多脏器功能衰竭,2 例死于 cGVHD 合并肺感染; BMFA 组 NRM 9 例(19.6%)($P=0.400$),4 例死于 aGVHD,3 例死于肺感染,1 例死于急性心功能衰竭,1 例死于脑出血。BMFA 组复发率(RR)明显低于 BCFA 组,3 年 RR 分别为 25.0%和 4.3%($P=0.009$)。BCFA 组与 BMFA 组的 3 年 OS 率分别为(71.8±6.7)%和(76.1±6.3%)($P=0.852$),DFS 率分别为(67.8±8.9)%和(76.1±6.3%)($P=0.567$),BMFA 组略高于 BCFA 组,但差异无统计学意义。

我们将两组患者根据年龄 \geq 或 < 35 岁进行分层比较,结果见表 2。其中年龄 ≥ 35 岁应用 BCFA 方案预处理患者累积 RR 为 42.9%,与同组年龄 < 35 岁患者以及年龄 ≥ 35 岁应用 BMFA 方案预处理患者比较差异均有统计学意义($P=0.023, 0.007$)。

6. 影响 DFS 的因素:对两组患者分别进行多因素分析,结果显示,供受者的年龄,供受者血型、性别相合与否,移植回输 MNC 数及 $CD34^+$ 细胞数, GVHD 预防方案,是否为广泛型 cGVHD 对两组患

表 1 两组患者预处理相关不良反应比较[例数(%)]

组别	例数	口腔溃疡		腹泻		肝功能异常		心功能损害		出血性膀胱炎	
		I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度	I ~ II 度	III ~ IV 度
BCFA 组	48	25(52.1)	7(14.6)	21(43.8)	3(6.3)	27(56.3)	2(4.2)	7(14.6)	1(2.1)	3(6.3)	0
BMFA 组	46	14(30.4)	20(43.5) ^a	27(58.7)	11(23.9)	30(65.2)	6(13.0)	4(8.7)	1(2.2)	0	0
P 值		0.443		0.001		0.061		0.416		0.256	

注: B: 白消安; C: 环磷酰胺; F: 氟达拉滨; A: 阿糖胞苷; M: 马法兰; 与 BCFA 组比较, ^a $P < 0.05$

表2 年龄 ≥ 35 岁或 < 35 岁的两组患者无病生存率及复发率比较

组别	例数	无病生存率(%)			复发率(%)		
		BCFA组	BMFA组	P值	BCFA组	BMFA组	P值
年龄 ≥ 35 岁	44	61.5 \pm 10.7	73.9 \pm 9.2	0.594	42.9	4.3	0.007
年龄 < 35 岁	50	72.6 \pm 9.0	78.3 \pm 8.6	0.760	11.1	4.3	0.403
P值		0.428	0.655		0.023	0.975	

注:B:白消安;C:环磷酰胺;F:氟达拉滨;A:阿糖胞苷;M:马法兰

者DFS均无显著影响。在BCFA预处理组患者中,无关供者及HLA不全相合同胞供者移植为降低DFS的危险因素($HR=2.823, 95\%CI 0.997\sim 7.998, P=0.05$);而BMFA预处理组患者中,aGVHD的发生则为降低DFS的危险因素($HR=3.150, 95\%CI 1.752\sim 5.663, P=0.001$)。

我们对两组患者aGVHD发生的危险因素进行了多因素分析,预处理相关III~IV度口腔溃疡与BMFA组患者aGVHD的发生具有显著相关性($HR=6.796, 95\%CI 1.032\sim 44.753, P=0.046$),而供受者年龄,供受者血型、性别是否相合,移植回输MNC数及CD34⁺细胞数,GVHD预防方案,预处理相关腹泻、肝功能异常等与两组患者aGVHD的发生均无显著相关性。

讨 论

Mel是一种具有广谱抗肿瘤活性的双功能烷化剂,广泛应用于多发性骨髓瘤、淋巴瘤自体造血干细胞移植前的预处理,也应用于急性淋巴细胞白血病以及复发难治AML的挽救性自体移植。嘌呤类似物则可能阻断烷化剂导致的DNA损伤的修复机制,所以很多研究将Flu与Mel联合作为髓系恶性血液病减低剂量造血干细胞移植的预处理方案^[3]。而且Mel与Bu临床毒性不相重叠,并具有良好的中枢神经系统渗透性^[4]。因此我们将Mel与Bu、Flu及Ara-C组成骨髓性预处理方案,以期取得较好的耐受性和较低的TRM率以及较低的RR。

我们的结果显示,两种预处理方案虽然OS和DFS率差异无统计学意义,但在造血重建、预处理相关不良反应、aGVHD、RR等方面差异有统计学意义。在造血重建方面,BMFA组造血重建、尤其是粒细胞植入早于BCFA组患者。国外很多研究中,包含Mel的预处理方案也获得了较为理想的造血重建速度^[5-6]。在预处理相关不良反应方面,虽然我们在预处理期间应用口腔低温治疗预防口腔黏膜炎的发生,BMFA组发生口腔黏膜炎、腹泻的病例数及严重程度仍高于BCFA组。BMFA组中预处理相关出

血性膀胱炎及心脏毒性的发生率低于BCFA组。结果提示,应用Mel虽然避免了Cy导致的不良反应,但增加了预处理相关黏膜损伤的发生率。

aGVHD的发生和严重程度受包括HLA相合程度、供者来源、供受者年龄、干细胞来源、患者移植前HBsAg阳性^[7]等多种因素影响。国内研究分析了不同程度aGVHD对预后的影响,结果表明aGVHD程度越重其预后越差^[8]。研究表明,预处理相关不良反应造成的器官损害是引起GVHD的重要原因,这可能与组织损伤所产生的炎症细胞因子环境相关^[9],包含Mel的预处理方案可能增加预处理的组织损伤效应,特别是消化道黏膜损伤所致细胞因子释放进一步增强了免疫反应,导致较为严重aGVHD的发生^[10-11]。在国外一些研究中,包含Mel的预处理组较对照组具有较高的aGVHD发生率及TRM率^[12-13]。本研究中,两组HLA配型情况及预防GVHD方法相似,但与BCFA组相比,BMFA组患者aGVHD发生率、尤其II度以上aGVHD发生率均较高,但差异无统计学意义。可是我们注意到,在BMFA组中发生II度以上aGVHD的患者均因治疗无效死亡,提示BMFA组患者aGVHD严重程度以及致死率更高。而且,BMFA组aGVHD的发生为降低本组患者DFS的独立危险因素,并且采用本预处理方案的患者若发生III~IV度口腔溃疡也可能预示其具有更高的aGVHD发生率。

在感染方面,两组患者的血流感染及真菌感染发生率差异无统计学意义,但BMFA组患者CMV及EBV感染率显著高于BCFA组,这可能与本组患者移植后aGVHD发生率高,应用大剂量免疫抑制剂相关。免疫抑制剂及大剂量糖皮质激素的长期应用造成免疫抑制状态时间延长,增加了移植后机会感染的发生率。陈瑶等^[7]的临床研究也显示,aGVHD与移植后CMV感染的发生密切相关。

复发是导致移植失败的主要原因之一。包含Mel的预处理方案虽然具有更大的组织毒性,但可能也对恶性血液病有更强的抗肿瘤作用。de Lima等^[13]研究中Flu+Mel预处理组虽较对照组具有较高

的 TRM 率,但是 RR 明显降低。Kobos 等^[14]采用 Bu+Mel+Flu 预处理方案 5 年 DFS 率为 63%,而 RR 仅为 19%。Bueno 等^[5]研究中以 Bu+Mel 方案进行清髓预处理,报道的 3 年 OS 率为 47%,全部获得 DFS,并且研究中发生 II 度以上 aGVHD 患者 OS 率为 85.7%,高于其他患者,可能为同时产生移植物抗白血病(GVL)效应所致。我们的研究中,BMFA 组的 RR 显著低于 BCFA 组(4.3%对 25.0%),取得了较好的治疗效果。所以,BMFA 预处理组移植后 3 年 OS、DFS 率均高于 BCFA 组,因此包含 Mel 的预处理方案在降低疾病复发率以及提高 DFS 率上具有更大优势。

包含 Mel 的预处理方案虽然有较广泛的组织毒性和较高的 aGVHD 发生率,但由于其造血重建较快,并且具有良好的抗肿瘤作用,很多国外研究在 Mel 联合 Flu 的预处理方案中添加阿伦单抗预防 GVHD,并取消回输后应用小剂量甲氨蝶呤预防 GVHD,以减轻黏膜损伤,较好地降低了 GVHD 发生率。这可能是由于阿伦单抗对于供者及受者的抗原提呈细胞以及 T 细胞、B 细胞具有不同作用。但与此同时,此方案也可能产生更严重的免疫抑制,增加原发病的复发和机会性感染的发生^[15-17]。

综上所述,以 Mel 替代 BCFA 方案中的 Cy 的预处理方案在降低原发病 RR、提高 DFS 率方面具有优势,而是否提高 OS 率则有待更大规模研究进一步明确。然而,预处理相关不良反应及严重 GVHD 成为此预处理方案的一个制约因素,临床应用中应注重预处理相关不良反应及 GVHD 的预防和干预。

参考文献

- [1] 蔡小矜,马巧玲,姜烈烈,等.包含氟达拉滨和阿糖胞苷的预处理方案在异基因造血干细胞移植中的应用[J].中华器官移植杂志,2013,34(2):79-83.
- [2] National Cancer Institute. Common toxicity criteria: index [S/OL]. US: National Institutes of Health, National Cancer Institute, 1998[2012-10-06].
- [3] Petropoulos D, Worth LL, Mullen CA, et al. Total body irradiation, fludarabine, melphalan, and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for advanced pediatric hematologic malignancies[J]. Bone Marrow Transplant, 2006, 37(5): 463-467.
- [4] Lemoli RM, D'addio A. Conditioning regimen using busulfan plus melphalan in hematopoietic stem cell transplantation: can this conditioning regimen be used in autologous or allogeneic transplantation for acute leukemia? [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2011, 33(3): 172-173.
- [5] Bueno ND, Dulle FL, Saboya R, et al. Busulfan and melphalan as conditioning regimen for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in acute myeloid leukemia in first complete remission [J]. Rev Bras Hematol Hemoter, 2011, 33(3): 179-184.
- [6] Oran B, Giralt S, Saliba R, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for the treatment of high-risk acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome using reduced-intensity conditioning with fludarabine and melphalan [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13(4): 454-462.
- [7] 陈瑶,陆道培,刘开彦,等.异基因造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病 151 例危险因素分析[J].中华血液学杂志,2005,26(2):74-77.
- [8] 黎美章,章卫平,王健民,等.移植物抗宿主病对白血病异基因外周血干细胞移植预后的影响[J].中华血液学杂志,2014,35(5):428-433.
- [9] Perez-Simon JA, Diez-Campelo M, Martino R, et al. Influence of the intensity of the conditioning regimen on the characteristics of acute and chronic graft-versus-host disease after allogeneic transplantation [J]. Br J Haematol, 2005, 130(3): 394-403.
- [10] Antin JH, Ferrara JL. Cytokine dysregulation and acute graft-versus-host disease [J]. Blood, 1992, 80(12): 2964-2968.
- [11] Hill GR, Crawford JM, Cooke KR, et al. Total body irradiation and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines [J]. Blood, 1997, 90(8): 3204-3213.
- [12] Shimoni A, Hardan I, Shem-Tov N, et al. Comparison between two fludarabine-based reduced-intensity conditioning regimens before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: fludarabine/melphalan is associated with higher incidence of acute graft-versus-host disease and non-relapse mortality and lower incidence of relapse than fludarabine/busulfan [J]. Leukemia, 2007, 21(10): 2109-2116.
- [13] de Lima M, Anagnostopoulos A, Munsell M, et al. Nonablative versus reduced-intensity conditioning regimens in the treatment of acute myeloid leukemia and high-risk myelodysplastic syndrome: dose is relevant for long-term disease control after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Blood, 2004, 104(3): 865-872.
- [14] Kobos R, Steinherz PG, Kernan NA, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for pediatric patients with treatment-related myelodysplastic syndrome or acute myelogenous leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(3): 473-480.
- [15] Van Besien K, Kunavakkam R, Rondon G, et al. Fludarabine-melphalan conditioning for AML and MDS: alemtuzumab reduces acute and chronic GVHD without affecting long-term outcomes [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15(5): 610-617.
- [16] Van Besien K, Artz A, Smith S, et al. Fludarabine, melphalan, and alemtuzumab conditioning in adults with standard-risk advanced acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. J Clin Oncol, 2005, 23(24): 5728-5738.
- [17] Van Besien K, Stock W, Rich E, et al. Phase I-II study of clofarabine-melphalan-alemtuzumab conditioning for allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2012, 18(6): 913-921.

(收稿日期:2015-03-31)

(本文编辑:董文革)