

异基因造血干细胞移植植入失败的危险因素分析

费洋¹ 胡晓霞¹ 陈琪² 黄爱杰¹ 程辉¹ 倪雄¹ 陈莉¹ 高磊¹ 唐古生¹ 陈洁¹
章卫平¹ 杨建民¹ 王健民¹

¹第二军医大学附属长海医院血液科,中国人民解放军血液病研究所,上海 200433;²第二军医大学卫生统计学教研室,上海 200433

通信作者:王健民,Email:jmwangch@139.com

基金项目:国家自然科学基金(81530047、81870143);上海市卫生计生系统百人计划(2017BR012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.01.012

Risk-factors analysis of graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation

Fei Yang¹, Hu Xiaoxia¹, Chen Qi², Huang Aijie¹, Cheng Hui¹, Ni Xiong¹, Chen Li¹, Gao Lei¹, Tang Gusheng¹,
Chen Jie¹, Zhang Weiping¹, Yang Jianmin¹, Wang Jianmin¹

¹Department of Hematology, Institute of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; ² Department of Health Statistics, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wang Jianmin, Email: jmwangch@139.com

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)目前已广泛应用于急性白血病(AL)、再生障碍性贫血(AA)等多种血液病的治疗。植入失败是allo-HSCT后的严重并发症。原发性植入失败是指造血未能重建,常需要二次移植;继发性植入失败是指供者细胞成功植入后再次丢失,少数患者可逐步恢复自身造血^[1]。恶性血液病中,清髓性预处理(MAC)移植后植入失败的发生率为1%~5%,减低剂量预处理(RIC)移植后植入失败的发生率可达5%~20%^[1-2]。目前已报道的植入失败的危险因素包括HLA配型不合、ABO血型不合、RIC、干细胞输注数量较少、供者年龄较大等^[3-7]。本研究对298例接受allo-HSCT的血液病患者进行回顾性分析,探讨发生植入失败的危险因素。

病例与方法

1. 病例:2010年1月至2018年1月在我院接受allo-HSCT且移植后未复发的298例血液病患者纳入本研究。

2. 预处理方案及移植抗宿主病(GVHD)防治:①AL患者预处理方案分为MAC及RIC两类,其中MAC 194例, RIC 53例。MAC采用Bu-Cy方案(白消安+环磷酰胺),RIC采用FAB方案(氟达拉滨+阿糖胞苷+白消安),无关供者和亲缘HLA不全相合移植在此基础上加用抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)。②AA患者预处理方案包括Flu+Cy+ATG(氟达拉滨+环磷酰胺+ATG)与Bu+Cy+Flu+ATG(白消安+环磷酰胺+氟达拉滨+ATG)两种。采用环孢素A+霉酚酸酯+短程甲

氨蝶呤进行急性GVHD预防^[8]。

3. 移植后嵌合率检测:标本经我科实验室2010年建立的单核苷酸多态性(SNP)-PCR方法^[9]检测。每对供、患者移植前标本接受9条染色体上18个SNP位点差异初筛,针对差异位点进行实时定量PCR扩增并利用标本差异位点及内参的拷贝数计算嵌合率值。

4. 造血重建定义:中性粒细胞绝对计数(ANC)≥ $0.5 \times 10^9/L$ 连续3 d为粒细胞植活;PLT≥ $20 \times 10^9/L$ 连续7 d且脱血小板输注为血小板植活。

植入失败评估标准参见文献^[10]。原发性植入失败指移植后28 d时中性粒细胞及血小板计数仍未达到造血重建标准。继发性植入失败指造血重建后再次出现持续ANC < $0.5 \times 10^9/L$ 及PLT < $20 \times 10^9/L$ 、伴有供者嵌合状态的丢失或无复发情况下骨髓中供者细胞嵌合率 < 5%。

5. 随访:随访资料来自于电话随访记录及门诊/住院病历。随访截止时间为2019年1月,中位随访时间为826(17~2 942)d。总生存(OS)时间:造血干细胞输注至随访截止或患者死亡日期。

6. 统计学处理:采用SPSS 25.0软件进行数据分析。计量资料数据以均数±标准差表示,组间比较采用t检验;计数资料以例数及百分比表示,组间比较采用卡方检验;生存分析采用Kaplan-Meier法,组间比较采用Log-rank检验;采用Cox回归模型进行单因素及多因素分析。选用非植入失败组嵌合率的第5百分位数作为嵌合率分界值。所有检验结果均以双侧P < 0.05为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者特征:男160例,女138例,中位年龄34(11~72)岁。急性髓系白血病(AML)143例,急性淋巴细胞白血病(ALL)104例,AA 51例。HLA配型高分辨10/10位点相合同胞供者127例,亲缘HLA不全相合供者50例,HLA配型高分辨10/10位点相合无关供者78例,HLA不全相合无关供者43例。供受者ABO血型相合163例,血型不合135例。全部298例患者中,17例(5.70%)发生植入失败,其中原发性植入失败5例(1.67%),继发性植入失败12例(4.03%)。继发性植入失败中位诊断时间为移植后125(72~182)d。所有患者3年OS率为(76.7±2.6)%。植入失败组与非植入失败组临床资料见表1。

AA组植入失败发生率高于AL组[13.7%(7/51)对4.0%(10/247), $P=0.007$]。供者年龄>40岁组(87例)植入失败发生率高于供者年龄<40岁组(211例)(10.3%对3.7%, $P=0.025$)。247例AL患者中,RIC预处理组(53例)的植入失败发生率高于MAC预处理组(194例)(9.4%对2.6%,

$P=0.040$)。51例AA患者中,Flu+Cy+ATG预处理组(28例)的植入失败发生率高于Bu+Cy+Flu+ATG预处理组(23例)(26.9%对0, $P=0.010$)。

2. 影响植入失败的危险因素分析:单因素分析显示,患者年龄、供者类型、供患者性别相合/不合、血型相合/不合、HLA配型、输注单个核细胞数量、+15 d中性粒细胞绝对计数、+15 d血小板计数等均不是影响植入失败的危险因素。患者疾病类型、供者年龄、CD34⁺细胞输注量、+15 d嵌合率为植入失败发生的影响因素($P<0.05$)。多因素分析结果显示,CD34⁺细胞输注量 $<2.00\times 10^6/\text{kg}$ ($HR=3.831$,95% CI 1.222~12.048, $P=0.021$)、+15 d嵌合率 $<87.89\%$ ($HR=5.649$,95% CI 1.671~19.094, $P=0.005$)是发生植入失败的独立危险因素,详见表2。

3. AL与AA患者植入失败影响因素分析:由于原发疾病种类对预处理方案选择有一定的影响,我们进一步对AL和AA分组,对预处理方案等上述因素进行分析。如表3所示,AL患者单因素及多因素分析结果与分组前一致,且RIC方案是发生植入失败的独立危险因素。而对AA患者,CD34⁺

表1 异基因造血干细胞移植后植入失败组与非植入失败组的临床特征

| 临床特征 | 植入失败组(17例) | 非植入失败组(281例) | 统计量 | P值 |
|--|------------------|------------------|-----------------|-------|
| 性别[例(%)] | | | $\chi^2=0.004$ | 0.949 |
| 男 | 9(52.9) | 151(53.7) | | |
| 女 | 8(47.1) | 130(46.3) | | |
| 中位年龄[岁,M(范围)] | 36(15~54) | 34(11~72) | $t=0.620$ | 0.536 |
| 疾病类型[例(%)] | | | | |
| 急性白血病 | 10(58.8) | 237(84.3) | $\chi^2=5.670$ | 0.017 |
| 再生障碍性贫血 | 7(41.2) | 44(15.7) | | |
| 供者来源[例(%)] | | | | |
| 亲缘供者 | 9(52.9) | 168(59.8) | $\chi^2=0.311$ | 0.577 |
| 非血缘供者 | 8(47.1) | 113(40.2) | | |
| 供者性别[例(%)] | | | | |
| 相合 | 12(70.6) | 158(56.2) | $\chi^2=0.580$ | 0.446 |
| 不相合 | 5(29.4) | 123(43.8) | | |
| 供者年龄[岁,M(范围)] | 43(24~55) | 33(12~61) | $t=2.009$ | 0.109 |
| HLA配型[例(%)] | | | | |
| 全相合 | 9(52.9) | 196(69.8) | $\chi^2=2.110$ | 0.146 |
| 不全相合 | 8(47.1) | 85(30.2) | | |
| 供患者ABO血型[例(%)] | | | | |
| 相合 | 9(52.9) | 154(54.8) | $\chi^2=0.580$ | 0.446 |
| 不合 | 8(47.1) | 127(45.2) | | |
| 预处理方案[例(%)] | | | | |
| RIC | 5(29.4) | 48(17.1) | $\chi^2=20.518$ | 0.001 |
| MAC | 5(29.4) | 189(67.3) | | |
| Flu+Cy+ATG | 7(41.2) | 21(7.4) | | |
| Bu+Cy+Flu+ATG | 0(0) | 23(8.2) | | |
| MNC输注量[$\times 10^6/\text{kg}$,M(范围)] | 5.32(1.13~13.47) | 5.95(0.95~14.94) | $t=0.161$ | 0.070 |
| CD34 ⁺ 细胞输注量[$\times 10^6/\text{kg}$,M(范围)] | 2.32(0.85~16.10) | 3.78(0.52~20.48) | $t=1.133$ | 0.006 |
| +15 d嵌合率[%, $\bar{x}\pm s_e$] | 88.93±13.87 | 95.18±8.18 | $t=2.839$ | 0.001 |
| +15 d中性粒细胞绝对计数[$\times 10^9/\text{L}$,M(范围)] | 0.74(0.00~7.73) | 2.51(0.00~12.60) | $t=0.380$ | 0.029 |
| +15 d血小板计数[$\times 10^9/\text{L}$,M(范围)] | 8(4~190) | 56(1~359) | $t=0.779$ | 0.012 |
| 3年总生存率[%, $\bar{x}\pm s_e$] | 47.1±1.2 | 78.6±2.6 | $\chi^2=14.253$ | 0.001 |

注:AL:急性白血病;AA:再生障碍性贫血;RIC:减低剂量预处理;MAC:清髓性预处理;MNC:单个核细胞;Bu:白消安;Flu:氟达拉滨;Cy:环磷酰胺;ATG:抗人胸腺细胞球蛋白

表2 异基因造血干细胞移植术后植入失败影响因素分析

| 因素 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|---|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
| | HR(95% CI) | P值 | HR(95% CI) | P值 |
| 患者年龄 | 0.987(0.947 ~ 1.029) | 0.535 | | |
| 疾病类型(AL, AA) | 3.773(1.362 ~ 10.416) | 0.011 | 2.621(0.808 ~ 8.497) | 0.112 |
| 供者来源(亲缘, 无关) | 0.757(0.283 ~ 2.020) | 0.578 | | |
| 供者性别(相合, 不合) | 1.513(0.517 ~ 4.426) | 0.449 | | |
| 供者年龄(<40岁, ≥40岁) | 3.000(1.106 ~ 8.135) | 0.031 | 2.111(0.664 ~ 6.711) | 0.205 |
| HLA配型(全相合, 不全相合) | 0.488(0.182 ~ 1.308) | 0.154 | | |
| ABO血型(相合, 不合) | 1.384(0.519 ~ 3.691) | 0.516 | | |
| MNC输注量(10 ⁶ /kg) | 0.982(0.792 ~ 1.218) | 0.871 | | |
| CD34 ⁺ 细胞输注量(≥2.00×10 ⁶ /kg, <2.00×10 ⁶ /kg) | 4.522(1.658 ~ 12.334) | 0.003 | 3.831(1.222 ~ 12.048) | 0.021 |
| +15 d供者细胞嵌合率(≥87.89%, <87.89%) | 6.275(2.214 ~ 17.786) | 0.001 | 5.649(1.671 ~ 19.094) | 0.005 |
| +15 d中性粒细胞绝对计数(×10 ⁹ /L) | 1.129(0.848 ~ 1.503) | 0.407 | | |
| +15 d血小板计数(×10 ⁹ /L) | 1.003(0.994 ~ 1.012) | 0.514 | | |

注:AL:急性白血病;AA:再生障碍性贫血

表3 急性白血病与再生障碍性贫血患者植入失败影响因素分析

| 因素 | 单因素分析 | | 多因素分析 | |
|---|-----------------------|-------|-----------------------|-------|
| | HR(95% CI) | P值 | HR(95% CI) | P值 |
| 急性白血病(247例) | | | | |
| 供者年龄(<40岁, ≥40岁) | 3.260(1.223 ~ 8.689) | 0.018 | 0.539(0.142 ~ 2.050) | 0.364 |
| CD34 ⁺ 细胞输注量(≥2.00×10 ⁶ /kg, <2.00×10 ⁶ /kg) | 1.271(1.016 ~ 1.652) | 0.046 | 3.226(1.148 ~ 9.091) | 0.026 |
| +15 d嵌合率(≥87.89%, <87.89%) | 9.727(2.612 ~ 36.231) | 0.001 | 7.065(1.672 ~ 29.843) | 0.008 |
| 预处理方案(MAC, RIC) | 3.937(1.095 ~ 14.154) | 0.036 | 5.181(1.274 ~ 21.277) | 0.022 |
| 再生障碍性贫血(51例) | | | | |
| 供者年龄(<40岁, ≥40岁) | 2.873(1.063 ~ 7.768) | 0.038 | 4.792(0.806 ~ 28.476) | 0.085 |
| CD34 ⁺ 细胞输注量(≥2.00×10 ⁶ /kg, <2.00×10 ⁶ /kg) | 5.833(1.084 ~ 31.377) | 0.040 | 5.649(1.136 ~ 31.744) | 0.025 |
| +15 d嵌合率(≥87.89%, <87.89%) | 1.053(1.109 ~ 1.100) | 0.017 | 1.663(1.107 ~ 7.105) | 0.039 |
| 预处理方案(Bu+Cy+Flu+ATG, Flu+Cy+ATG) | 0.998(0.986 ~ 1.007) | 0.446 | | |

注:MAC:骨髓性预处理;RIC:减低剂量预处理;BU:白消安;Cy:环磷酰胺;Flu:氟达拉滨;ATG:抗人胸腺细胞球蛋白

细胞输注量 < 2.00×10⁶/kg、+15 d嵌合率 < 87.89%是发生植入失败的独立危险因素(表3)。

4. 植入失败患者的处理及转归:至随访截止,5例原发性植入失败患者中,2例接受二次移植,1例接受冻存供者细胞输注,1例接受间充质干细胞(MSC)输注,1例接受输血支持治疗。5例患者干预治疗后均未获得有效造血重建,最终均在移植后1年内死于感染。

12例继发性植入失败患者中,3例接受二次移植,其中2例未获造血重建,死于感染,1例存活;5例接受MSC输注治疗,4例存活,1例死于急性肾损伤;2例接受冻存供者细胞输注,1例接受冻存供者细胞+MSC输注,均存活;1例仅输血支持治疗,死于感染。

5. 植入失败患者与非植入失败患者的转归:至随访截止,5例原发性植入失败患者全部死亡,12例继发性植入失败患者中4例死亡。植入失败组、非植入失败组3年OS率分别为(47.1±12.1)%、(78.6±2.6)%($P=0.001$)(图1)。

讨 论

植入失败是allo-HSCT后的严重致死性并发症之一,其发生率为5%~20%^[11-12]。植入失败常表现为持续全血细胞

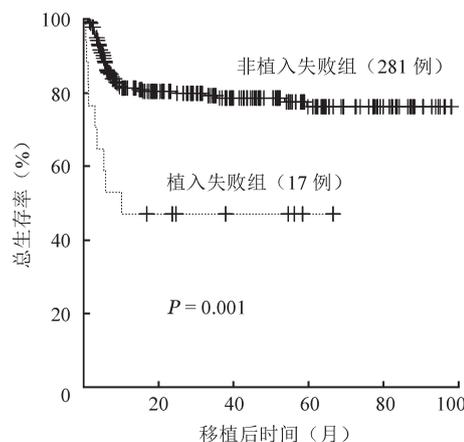


图1 植入失败组及非植入失败组的总生存曲线

严重减低,预后极差,即使二次移植挽救治疗后,3年OS率低于30%^[13]。在本研究中,我们回顾性分析了2010年1月至2018年1月我科行首次allo-HSCT的298例血液病患者,其中17例(5.7%)发生植入失败(继发性植入失败12例,原发性植入失败5例)。因发生植入失败患者的例数较少,且目前尚无证据显示原发性植入失败及继发性植入失败发生

机制存在差异^[10,14],因此我们将原发性植入失败(5例)及继发性植入失败(12例)合并分析。

既往对疾病类型及植入失败发生情况的研究相对较少,Olsson等^[1]的研究结果显示,非恶性血液病和代谢性疾病患者行allo-HSCT后发生植入失败的风险较高。本组AA患者植入失败的发生率为13.7%,AL患者植入失败率为4.0%,差异具有统计学意义($P=0.007$)。单因素分析显示AA患者植入失败风险是AL患者的3.773倍。AA患者由于其骨髓造血功能衰竭的疾病特点更易发生植入失败。同时,原发疾病不同也可能造成移植前化疗强度的差异而间接影响植入失败的发生率。

高龄供者(年龄 >40 岁)植入失败发生率高于年轻供者(年龄 <40 岁)(10.3%对3.7%, $P=0.025$)。这一现象可能与高龄供者干细胞DNA甲基化修饰增多以及随着年龄增加端粒长度缩短有关^[15-18]。本研究单因素分析显示供者年龄 >40 岁是植入失败发生的危险因素($HR=3.000$,95% CI 1.106~8.135, $P=0.031$)。

多项研究表明,RIC和输注干细胞数量较少均可增加植入失败风险^[4,10,19-20]。本研究AL患者中,RIC组植入失败发生率显著高于MAC组(9.4%对2.6%, $P=0.040$),多因素分析同样显示RIC是植入失败发生的不利因素($HR=5.181$,95% CI 1.274~21.277, $P=0.022$)。RIC常用于老年或患有合并症而无法耐受大剂量化疗的患者,患者体内残存的免疫细胞与输注的供者造血细胞反应而使植入失败发生率增加。本研究AA患者中,Flu+Cy+ATG预处理组、Bu+Cy+Flu+ATG预处理组植入失败发生率分别为26.9%、0($P=0.010$),但单因素、多因素分析结果未显示预处理方案对植入失败有影响,这可能与本研究属回顾性研究且样本量有限有关。同时,移植中干细胞的数量对移植后造血重建也有着重要的影响。Olsson等^[10]回顾976例allo-HSCT患者的资料后发现,移植中ANC $>2.5\times 10^8/kg$ 的患者植入失败风险降低。本研究中,CD34⁺细胞输注量 $<2.00\times 10^6/kg$ 组植入失败风险显著增高($HR=3.831$,95% CI 1.222~12.048, $P=0.021$)。

此外,嵌合状态分析已经常规应用于allo-HSCT后的随访中,并被认为是监测供者细胞移植后植入的标准之一,移植后早期评估嵌合状态可以对随后发生的植入失败进行预警^[21-24]。本研究中,+15 d嵌合率 $<87.89\%$ 是植入失败的独立危险因素之一,+15 d嵌合率 $<87.89\%$ 组植入失败风险高于嵌合率 $\geq 87.89\%$ 组($HR=5.649$,95% CI 1.671~19.094, $P=0.005$),加强移植后早期对嵌合状态的监测有助于早期鉴别高植入失败风险的患者,以便及早干预。

目前针对植入失败的治疗方法主要包括二次移植、冻存供者细胞输注、MSC输注等^[25-26]。对于植入失败患者,尤其是严重全血细胞减少患者,尽早进行二次移植可能是最佳治疗方案,但积极治疗后患者1年OS率仍只有30%~40%,二次移植后最常见的死亡原因是感染^[27]。本研究中5例原发性植入失败患者均于1年内死于感染,而12例继发性植入失败患者至随访截止仍有8例存活。孙于谦等^[13]对22例植入

失败患者二次移植后疗效分析与本研究结果一致,二次移植后3年OS率为22.7%,其中12例原发性植入失败患者二次移植后全部死亡。这可能与原发性植入失败患者可能存在造血微环境损伤、造血持续低下易并发严重感染以及移植后短期内二次移植造成的移植相关死亡率高有关。

总之,植入失败是allo-HSCT后少见却预后极差的并发症,由于发生率较低,各中心对植入失败后的挽救治疗方法尚未达成共识,二次移植、冻存供者细胞输注、MSC输注等治疗后OS率仍然较低,如何早期发现并选择合适的方法治疗植入失败,仍有待对其发生机制展开更深入的研究。在结合选择适宜预处理方案以及增加输注供者干细胞数量的基础上,对于+15 d嵌合率低于87.89%的患者,应增加监测频率,以尽早发现植入失败。本研究样本量较小,未能将原发性植入失败及继发性植入失败分别讨论。此外,近年来国内外多项研究均表明,单倍型移植中,植入失败与患者体内存在抗供者不相合HLA位点抗体有关^[28-29]。由于本研究涉及患者时间跨度长,未常规检测群体反应性抗体(PRA)及供者特异性抗体(DSA),应在今后加强相关研究。

参考文献

- [1] Olsson RF, Logan BR, Chaudhury S, et al. Primary graft failure after myeloablative allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies[J]. *Leukemia*, 2015, 29(8):1754-1762. DOI: 10.1038/leu.2015.75.
- [2] Mattsson J, Ringdén O, Storb R. Graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14 (1 Suppl 1): 165-170. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.10.025.
- [3] Locatelli F, Lucarelli B, Merli P. Current and future approaches to treat graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2014, 15(1): 23-36. DOI: 10.1517/14656566.2014.852537.
- [4] Cluzeau T, Lambert J, Raus N, et al. Risk factors and outcome of graft failure after HLA matched and mismatched unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation: a study on behalf of SFGM-TC and SFHI[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(5): 687-691. DOI: 10.1038/bmt.2015.351.
- [5] Merli P, Caruana I, De Vito R, et al. Role of interferon- γ in immune-mediated graft failure after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Haematologica*, 2019, 104(11): 2314-2323. DOI: 10.3324/haematol.2019.216101.
- [6] 师辰燕, Mamal A, 刘增慧, 等. 重型再生障碍性贫血行异基因造血干细胞移植后植入功能不良的危险因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(9): 761-766. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.006.
- [7] Delgado J, Thomson K, Russell N, et al. Results of alemtuzumab-based reduced-intensity allogeneic transplantation for chronic lymphocytic leukemia: a British Society of Blood and Marrow Transplantation Study [J]. *Blood*, 2006, 107(4): 1724-1730. DOI: 10.1182/blood-2005-08-3372.

- [8] Zhang WP, Wang ZW, Hu XX, et al. Preconditioning with fludarabine, busulfan and cytarabine versus standard BuCy2 for patients with acute myeloid leukemia: a prospective, randomized phase II study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(6): 894-902. DOI: 10.1038/s41409-018-0356-5.
- [9] 邵宇, 王健民, 龚胜兰, 等. 一种基于单核苷酸多态性位点的定量检测异基因造血干细胞移植后嵌合率的新方法 [J]. *中华血液学杂志*, 2010, 31(2): 92-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.02.005.
- [10] Olsson R, Remberger M, Schaffer M, et al. Graft failure in the modern era of allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2013, 48(4): 537-543. DOI: 10.1038/bmt.2012.239.
- [11] Lee KH, Lee JH, Choi SJ, et al. Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation - frequency and outcomes [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 33(7): 729-734. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704428.
- [12] Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(9): 1223-1227. DOI: 10.1038/bmt.2016.98.
- [13] 孙于谦, 许兰平, 刘代红, 等. 22例异基因造血干细胞植入失败血液病患者的二次移植治疗 [J]. *中华血液学杂志*, 2014, 35(8): 673-677. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.08.001.
- [14] Gale RP. Early and late graft-failure after transplants [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(2): 182-183. DOI: 10.1038/bmt.2015.255.
- [15] Pogliano S, Cahu X, Uzan B, et al. Rapid childhood T-ALL growth in xenograft models correlates with mature phenotype and NF- κ B pathway activation but not with poor prognosis [J]. *Leukemia*, 2015, 29(4): 977-980. DOI: 10.1038/leu.2014.317.
- [16] Gadalla SM, Wang T, Haagensohn M, et al. Association between donor leukocyte telomere length and survival after unrelated allogeneic hematopoietic cell transplantation for severe aplastic anemia [J]. *JAMA*, 2015, 313(6): 594-602. DOI: 10.1001/jama.2015.7.
- [17] Arai Y, Kondo T, Yamazaki H, et al. Allogeneic unrelated bone marrow transplantation from older donors results in worse prognosis in recipients with aplastic anemia [J]. *Haematologica*, 2016, 101(5): 644-652. DOI: 10.3324/haematol.2015.139469.
- [18] Kamminga LM, van Os R, Aulsebrook A, et al. Impaired hematopoietic stem cell functioning after serial transplantation and during normal aging [J]. *Stem Cells*, 2005, 23(1): 82-92. DOI: 10.1634/stemcells.2004-0066.
- [19] Slot S, Smits K, van de Donk NW, et al. Effect of conditioning regimens on graft failure in myelofibrosis: a retrospective analysis [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2015, 50(11): 1424-1431. DOI: 10.1038/bmt.2015.172.
- [20] Nakamura R, Auayporn N, Smith DD, et al. Impact of graft cell dose on transplant outcomes following unrelated donor allogeneic peripheral blood stem cell transplantation: higher CD34+ cell doses are associated with decreased relapse rates [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(4): 449-457. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.02.005.
- [21] Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2004, 34(1): 1-12. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704525.
- [22] Huisman C, de Weger RA, de Vries L, et al. Chimerism analysis within 6 months of allogeneic stem cell transplantation predicts relapse in acute myeloid leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2007, 39(5): 285-291. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705582.
- [23] Tsai SB, Liu H, Shore T, et al. Frequency and risk factors associated with cord graft failure after transplant with single-unit umbilical cord cells supplemented by haploidentical cells with reduced-intensity conditioning [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2016, 22(6): 1065-1072. DOI: 10.1016/j.bbmt.2016.02.010.
- [24] Moscardó F, Sanz J, Senent L, et al. Impact of hematopoietic chimerism at day + 14 on engraftment after unrelated donor umbilical cord blood transplantation for hematologic malignancies [J]. *Haematologica*, 2009, 94(6): 827-832. DOI: 10.3324/haematol.2008.000935.
- [25] Ball LM, Bernardo ME, Roelofs H, et al. Cotransplantation of ex vivo expanded mesenchymal stem cells accelerates lymphocyte recovery and may reduce the risk of graft failure in haploidentical hematopoietic stem-cell transplantation [J]. *Blood*, 2007, 110(7): 2764-2767. DOI: 10.1182/blood-2007-04-087056.
- [26] Kanda J, Horwitz ME, Long GD, et al. Outcomes of a 1-day non-myeloablative salvage regimen for patients with primary graft failure after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2012, 47(5): 700-705. DOI: 10.1038/bmt.2011.158.
- [27] Lund TC, Liegel J, Bejanyan N, et al. Second allogeneic hematopoietic cell transplantation for graft failure: poor outcomes for neutropenic graft failure [J]. *Am J Hematol*, 2015, 90(10): 892-896. DOI: 10.1002/ajh.24111.
- [28] 张荣莉, 郑晓辉, 周卢琨, 等. 供者特异性HLA抗体对单倍体相合造血干细胞植入的影响 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39(3): 190-195. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.004.
- [29] Ciurea SO, Thall PF, Milton DR, et al. Complement-binding donor-specific anti-HLA antibodies and risk of primary graft failure in hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8): 1392-1398. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.001.

(收稿日期:2019-07-10)

(本文编辑:徐茂强)