

含全骨髓照射预处理方案在白血病造血干细胞移植中的应用

赵晓艳 王华芳

华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科, 武汉 430022

通信作者: 王华芳, Email: whf2019@hust.edu.cn

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.06.019

Containing total marrow irradiation conditioning regimen for patients with leukemia undergoing hematopoietic stem cell transplantation

Zhao Xiaoyan, Wang Huafang

Department of Hematology, Union Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430022, China

Corresponding author: Wang Huafang, Email: whf2019@hust.edu.cn

造血干细胞移植(HSCT)是白血病的主要治疗方法之一,移植前预处理方案是影响患者移植后生存的重要因素。全身照射(TBI)可作用于化疗药物无法达到的某些器官以清除白血病细胞,还可抑制患者免疫功能使供者的造血干细胞得以成功植入^[1-2],一直被作为移植预处理方案中的重要组成部分。然而,由于TBI缺乏精确性和器官靶向性,过高的照射剂量会累及正常的组织或器官(肺、心、肝脏和肾脏),从而引发放疗相关毒性并使移植相关死亡率(TRM)升高。为了减轻TBI相关毒性,也有一些不含TBI的清髓性预处理方案被用于临床,但是否优于含TBI方案尚无定论^[3-4]。可喜的是,随着影像学技术的发展,在二十世纪九十年代螺旋断层放射治疗系统的出现,使得实现全骨髓照射(total marrow irradiation, TMI)和全骨髓联合全淋巴照射(total marrow lymphoid irradiation, TMLI)成为可能,TMI/TMLI逐渐被用于移植预处理,可在具有高疾病负荷或高风险部位调控放射剂量,在清除白血病细胞的同时减少放疗对重要器官的毒性并提高放射治疗指数^[5]。基于上述优势,TMI/TMLI正逐渐替代TBI,成为HSCT预处理方案的重要组成部分。

目前国外已开展多项临床试验^[5-7],国内的一些中心也将TMI/TMLI应用于预处理方案中^[8-9],研究结果均表明含TMI/TMLI的预处理方案用于血液恶性肿瘤HSCT在改善患者预后的同时降低了对正常组织的照射相关毒性。在白血病患者预处理中,TMI的最适照射剂量以及联合化疗方案仍处于探索中。对于复发难治的白血病患者,与TBI相比,在增大TMI照射剂量的同时,既要保证有效地降低复发率,又不会引起相应程度的严重放疗相关毒性。因TMI/TMLI属于发展探索阶段,目前还没有作为一种标准的移植前预处理组成成分。

一、TMI的照射特点

1. 靶区特异性:传统的TBI无法精确调控照射区域,导致不能精准作用于高白血病细胞负荷区域和高危器官,且在

满足靶区照射剂量的同时无法避让其余正常器官。因此即使为了满足靶区照射剂量而加大照射强度,其余器官或组织由于未受到保护发生的急、慢性毒性反应使患者预后较不含TBI方案无明显改善^[10]。Wong等^[5]研究显示,急性白血病患者接受12 Gy的TBI照射时,除靶区组织外,所有器官均可接收到全部的照射剂量,在使用部分肺部防护措施后,40%的肺组织仍接收至少10 Gy的照射剂量,100%的肺组织接受至少6 Gy的照射剂量;而当患者接受12 Gy TMI/TMLI照射时,器官的照射剂量较TBI降低1.7~7.5倍。Hui等^[7]研究发现,相较于传统的TBI照射,6 Gy的TMI可使高危器官的照射剂量降低30%~88%。Schultheiss等^[11]的研究结果同样表明,与含TBI的预处理方案相比,TMI使正常器官受到的中位照射剂量降低了51%。这些研究都显示TMI/TMLI可精准调控放射线至靶区组织,同时避开正常组织及器官。在增加骨髓、淋巴组织等区域照射剂量的同时降低了对正常组织器官的照射剂量从而减少了放疗相关的毒性作用,同时提高了放射治疗效率以进一步改善患者预后,为其在HSCT中的应用奠定了有力的影像学基础。

2. 最大安全照射剂量:对于一些复发难治的白血病患者,需要增加白血病细胞浸润部位及高风险部位的照射剂量来降低移植后复发率,然而在TBI中实现剂量扩大具有一定困难,因其对正常器官组织有较大的损伤^[12]。目前,在采用含TBI的预处理方案中,大多数中心采用总剂量12~15 Gy的分次照射方式。研究表明,分次照射可以降低发生肺部损伤的概率,同时增大到达靶区的照射剂量,但仍然对正常器官损伤较大^[13]。一项研究显示,将TMI的照射剂量提升至20 Gy时正常器官接受到的照射剂量低于传统12 Gy TBI^[5]。另一项前瞻性研究表明,在接受亲缘脐血干细胞移植的高危白血病中,将TMI的照射剂量提升至15 Gy(剂量率3 Gy)导致的放疗相关毒性是可接受的^[14]。Stein等^[15]对51例处于活动期的复发或难治急性白血病患者进行了一

项 I 期临床试验,采用 TMLI(12~20 Gy)/环磷酰胺/依托泊苷方案进行预处理,结果显示患者能接受的剂量率为 2 Gy,最高照射剂量为 20 Gy。虽然以上两项研究的 TMI 最大照射安全剂量不同,但两者的生物学有效剂量(BED)相较于传统的 TBI 照射方法提高程度相似(分别为 68%和 62%)^[14-15]。BED 的影响因素主要为剂量率、照射次数、以及器官的敏感性,其中剂量率对 BED 的影响最大。因此,临床上可通过提升剂量率以提高 BED,从而提升含 TMI 预处理 HSCT 对白血病的疗效。

二、含 TMI 预处理 HSCT 的疗效

1. 造血重建与移植物抗宿主病(GVHD): Hui 等^[7]于 2009 年报道了 1 例采用含 3 次 600 cGy TMI 移植预处理方案的患者,在首次照射后发生严重的恶心和呕吐(无其他严重不良反应),+11 d 粒细胞植入,+58 d 血小板植入,且在+150 d 后仍处于良好状态,没有复发相关证据。在采用 TMI/依托泊苷/环磷酰胺作为预处理方案的 I 期临床实验中,51 例患者粒细胞植入率为 100%,粒细胞中位植入时间为 15(11~23)d;45 例患者获得血小板植入,血小板中位植入时间为 17(11~77)d,并且 2 000 cGy 的 TMI 不会增加发生急性 GVHD 的风险,II~IV 级急性 GVHD 的累积发生率为 43.1%,而 III/IV 级急性 GVHD 的累积发生率为 13.7%^[15]。在另一项采用 TMI/氟达拉滨/环磷酰胺预处理方案的 I 期临床试验^[16]中,粒细胞中位植入时间为 15 d,血小板中位植入时间是 15.5 d;粒细胞与血小板的植入时间在 3、6、9、12 Gy TMI 四组中差异无统计学意义;在 9 Gy TMI 组中,有 1 例患者在+72 d 发生急性 GVHD。结果表明,采用含 TMI 的移植预处理方案能使供者造血干细胞成功植入,且 GVHD 的发生率在可接受的范围内。

一项关于 TBI 和 TMI 的动物模型研究^[17]阐释了经 TBI/TMI 治疗后小鼠在分子层面上的改变,研究发现 TBI 治疗后的小鼠器官或骨髓中的基质细胞衍生因子(SDF-1)含量增高。SDF-1 作为一种趋化因子,可使供体细胞从血液中聚集至器官而非骨髓,造成移植效率降低。而经 TMI 照射后的小鼠器官或骨髓中 SDF-1 含量并未升高,表明其供体细胞能够成功地聚集至骨髓中,从而达到成功植入的目的;研究还发现,经 TBI 照射后的小鼠其小肠组织中与组织损伤修复相关的生长因子的变化,表皮生长因子(EGF)含量下降,造成双调蛋白(amphiregulin, AREG)与 EGF 的比值异常升高,说明了小肠组织修复不完全,而 TMI 组小鼠的肠道损伤明显减小,保留了比 TBI 更好的组织修复能力,但是在 TBI/TMI 暴露的动物之间,肠道或肝脏的 GVHD 组织学严重性评分没有显著差异。因此,这一项动物研究为临床研究提供了基础理论支持,提示放射治疗可能通过上述分子水平影响供者造血干细胞的植入以及 GVHD 发生率。

2. 预处理方案相关毒性:传统的 TBI 无法精确调控放射区域,会导致放射相关的急、慢性毒性反应。急性毒性反应包括:恶心呕吐、腹泻、疲劳、食欲减退、脱发、面颈部红斑、黏膜炎、食管炎、腮腺炎、口干、泪水减少、肝静脉闭塞病,慢

性毒性反应包括照射相关间质性肺炎、白内障、性功能减退、甲状腺及肾功能不全、骨矿物质密度降低以及继发性恶性肿瘤^[18-19]。TMI 可精确调控放射线至靶组织,减少对其他组织器官产生影响,从而减轻了毒性反应的发生。一项关于 TMI 的研究中,仅观察到 I、II 级毒性反应,无 III、IV 级毒性反应发生^[20]。同样地,一项前瞻性研究表明患者在移植前接受含 12 Gy(1.5 Gy,每日 2 次)TMI 的预处理时,临床观察到 II/III 级恶心、呕吐、黏膜炎、腹泻,无一例患者发生 3/4 级的血液学毒性,且患者都实现了成功植入^[21]。Han 等^[22]研究 TMI 与 TBI 两种放射治疗方式对患者放射相关肿瘤的影响,发现 20 Gy TMI 照射组发生器官肿瘤的风险男性和女性中分别为 184.6±8.1 和 263.7±9.2;12 Gy TBI 照射组发生器官肿瘤的风险在男性和女性中分别为:223.0±2.3、293.2±1.3(每年每 10 000 人中发生照射相关继发肿瘤的人数),结果表明 TMI 的高剂量放射治疗方式相比于传统的 12 Gy TBI 治疗方式能显著降低放射相关肿瘤的风险。

3. 含 TMI 预处理方案对患者生存的影响:TBI 的抗白血病效应呈剂量依赖性。两项研究^[12, 23]比较了 TBI 照射剂量分别为 1 200 cGy 和 1 575 cGy 对髓系白血病患者预后的影响,两者在第一个完全缓解期后 3 年的复发率分别为 35%和 12%,但由于高放射剂量组毒性效应和 GVHD 导致的死亡率增加,结果两者的无病生存(DFS)率类似,提示加大 TBI 照射剂量对预后并无改善作用。而采用含 TMI 的移植预处理方案在减轻放疗毒副作用的同时提升了对靶组织的照射强度,使含 TMI 移植预处理方案在降低复发率方面较含 TBI 方案显示出优势。

TBI 联合大剂量化疗的传统预处理方案对活动期白血病患者疗效较差,移植后 3 年总生存(OS)率在急性髓系白血病和急性淋巴细胞白血病(ALL)中分别为 19%、16%^[24],因此探索有效的预处理方案对于提高白血病患者的移植疗效是非常必要的。以往研究表明含 TBI 预处理方案较不含 TBI 的方案有更好的移植疗效^[25-26],但是被增加的 TBI 相关毒性和 TRM 所限制^[27-28]。有并发症、年龄超过 50 岁及挽救性治疗的患者,通常无法耐受含 TBI 的清髓性预处理^[29]。TMI 弥补了 TBI 的缺陷,TMI/TMLI 可与减低强度预处理方案联合。Jensen 等^[30]采用 TMLI/氟达拉滨/美法仑方案对 47 例急性白血病患者进行移植预处理,移植后预期 2 年 OS 率为 52%,5 年 OS 率为 43%,2、5 年无事件生存(EFS)率分别为 50%、41%,2、5 年累积复发率(CIR)分别为 16%、23%,2、5 年非复发死亡率(NRM)分别为 34%、36%,没有患者因急性 GVHD 死亡,表明 TMLI 联合减低强度预处理方案可耐受且效果良好。Stein 等^[15]的 I 期临床试验采用 TMLI/环磷酰胺/依托泊苷方案对 51 例难治性急性白血病进行移植预处理,+100 d NRM 仅为 3.0%,移植后 1 年为 8.1%,患者接受 2000 cGy 的放疗时,移植后 1 年 OS 率为 55.5%。这一结果表明在难治/复发患者中含大剂量 TMI 预处理方案的照射相关毒性及并发症发生率不高于 TBI。含放疗的预处理被广泛应用于 allo-HSCT 中,一项研究显示 TMI 可以对 ALL 实现

令人满意的免疫抑制并更有效地清除肿瘤细胞。Jiang等^[8]前瞻性纳入14例ALL患者,中位随访14.6(4~28)个月,有4例患者发生非复发性死亡,其中10例获得持续的完全缓解(包括髓外白血病),移植后1年OS率和DFS率均为70.7%。

目前,尚无含TMI与仅含化疗预处理方案HSCT治疗急性白血病的对比研究数据。

三、结语

TMI通过对靶组织进行精准照射,避开正常组织和器官,能够大大提高放疗效率,不仅减轻了对于正常器官的毒性作用,还能扩大放疗在移植预处理方案中的适用范围,使患者能获得较好的疗效。含TMI的移植前预处理方案正在被探索中。

参考文献

- [1] Fujiwara SI, Kanda J, Tataru R, et al. Clinical significance of low-dose total body irradiation in HLA-mismatched reduced-intensity stem cell transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(8): 1327-1336. DOI: 10.1038/s41409-019-0434-3.
- [2] Imamura M, Shigematsu A. Perspectives on the Use of a Medium-Dose Etoposide, Cyclophosphamide, and Total Body Irradiation Conditioning Regimen in Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation: The Japanese Experience from 1993 to Present [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 569. DOI: 10.3390/jcm8050569.
- [3] Cahu X, Labopin M, Giebel S, et al. Impact of conditioning with TBI in adult patients with T-cell ALL who receive a myeloablative allogeneic stem cell transplantation: a report from the acute leukemia working party of EBMT[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(3): 351-357. DOI: 10.1038/bmt.2015.278.
- [4] Gooptu M, Kim HT, Ho VT, et al. A comparison of the myeloablative conditioning regimen fludarabine/busulfan with cyclophosphamide/total body irradiation, for allogeneic stem cell transplantation in the Modern Era: a cohort analysis [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24(8): 1733-1740. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.03.011.
- [5] Wong JY, Liu A, Schultheiss T, et al. Targeted total marrow irradiation using three-dimensional image-guided tomographic intensity-modulated radiation therapy: an alternative to standard total body irradiation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2006, 12(3): 306-315. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.10.026.
- [6] Sarradin V, Simon L, Huynh A, et al. Total body irradiation using Helical Tomotherapy®: Treatment technique, dosimetric results and initial clinical experience [J]. *Cancer Radiother*, 2018, 22(1): 17-24. DOI: 10.1016/j.canrad.2017.06.014.
- [7] Hui SK, Verneris MR, Higgins P, et al. Helical tomotherapy targeting total bone marrow- first clinical experience at the University of Minnesota [J]. *Acta Oncol*, 2007, 46(2): 250-255. DOI: 10.1080/02841860601042449.
- [8] Jiang Z, Jia J, Yue C, et al. Haploidentical hematopoietic SCT using helical tomotherapy for total-body irradiation and targeted dose boost in patients with high-risk/refractory acute lymphoblastic leukemia [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2018, 53(4): 438-448. DOI: 10.1038/s41409-017-0049-5.
- [9] 胡丽丽. 全骨髓照射的前瞻性探索性临床研究[D]. 安徽医科大学, 2017.
- [10] Blum W, Brown R, Lin HS, et al. Low-dose (550 cGy), single-exposure total body irradiation and cyclophosphamide: consistent, durable engraftment of related-donor peripheral blood stem cells with low treatment-related mortality and fatal organ toxicity [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(11): 608-618. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.abbmt080608.
- [11] Schultheiss TE, Wong J, Liu A, et al. Image-guided total marrow and total lymphatic irradiation using helical tomotherapy [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2007, 67(4): 1259-1267. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2006.10.047.
- [12] Clift RA, Buckner CD, Appelbaum FR, et al. Allogeneic marrow transplantation in patients with chronic myeloid leukemia in the chronic phase: a randomized trial of two irradiation regimens [J]. *Blood*, 1991, 77(8): 1660-1665.
- [13] Oya N, Sasai K, Tachiiri S, et al. Influence of radiation dose rate and lung dose on interstitial pneumonitis after fractionated total body irradiation: acute parotitis may predict interstitial pneumonitis [J]. *Int J Hematol*, 2006, 83(1): 86-91. DOI: 10.1532/IJH97.05046.
- [14] Hui S, Brunstein C, Takahashi Y, et al. Dose escalation of total marrow irradiation in high-risk patients undergoing allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(7): 1110-1116. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.04.002.
- [15] Stein A, Palmer J, Tsai NC, et al. Phase I Trial of Total Marrow and Lymphoid Irradiation Transplantation Conditioning in Patients with Relapsed/Refractory Acute Leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(4): 618-624. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.01.067.
- [16] Patel P, Aydogan B, Koshy M, et al. Combination of linear accelerator-based intensity-modulated total marrow irradiation and myeloablative fludarabine/busulfan: a phase I study [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(12): 2034-2041. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.005.
- [17] Hui S, Takahashi Y, Holtan SG, et al. Early assessment of dosimetric and biological differences of total marrow irradiation versus total body irradiation in rodents [J]. *Radiother Oncol*, 2017, 124(3): 468-474. DOI: 10.1016/j.radonc.2017.07.018.
- [18] Ricardi U, Filippi AR, Biasin E, et al. Late toxicity in children undergoing hematopoietic stem cell transplantation with TBI-containing conditioning regimens for hematological malignancies [J]. *Strahlenther Onkol*, 2009, 185 Suppl 2: 17-20. DOI: 10.1007/s00066-009-1008-x.
- [19] Buchali A, Feyer P, Groll J, et al. Immediate toxicity during fractionated total body irradiation as conditioning for bone marrow transplantation [J]. *Radiother Oncol*, 2000, 54(2): 157-162. DOI: 10.1016/s0167-8140(99)00178-4.
- [20] Warrell GR, Colussi VC, Swanson WL, et al. Organ sparing of linac-based targeted marrow irradiation over total body irradiation [J]. *J Appl Clin Med Phys*, 2019, 20(11): 69-79. DOI: 10.1002/acm2.12742.

[21] Wong JY, Rosenthal J, Liu A, et al. Image-guided total-marrow irradiation using helical tomotherapy in patients with multiple myeloma and acute leukemia undergoing hematopoietic cell transplantation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2009, 73 (1): 273-279. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2008.04.071.

[22] Han C, Wong JYC, Schultheiss TE. Comparison of radiation-induced secondary cancer occurrence rates for major organs between total body irradiation and total marrow irradiation [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2017, 99(2): e594. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2017.06.2030.

[23] Scarpati D, Frassoni F, Vitale V, et al. Total body irradiation in acute myeloid leukemia and chronic myelogenous leukemia: influence of dose and dose-rate on leukemia relapse [J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 1989, 17(3): 547-552. DOI: 10.1016/0360-3016(89)90105-3.

[24] Duval M, Klein JP, He W, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for acute leukemia in relapse or primary induction failure [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28 (23): 3730- 3738. DOI: 10.1200/JCO.2010.28.8852.

[25] Blaise D, Maraninchi D, Michallet M, et al. Long-term follow-up of a randomized trial comparing the combination of cyclophosphamide with total body irradiation or busulfan as conditioning regimen for patients receiving HLA- identical marrow grafts for acute myeloblastic leukemia in first complete remission [J]. *Blood*, 2001, 97(11): 3669-3671. DOI: 10.1182/blood.v97.11.3669.

[26] Bunin N, Aplenc R, Kamani N, et al. Randomized trial of busulfan vs total body irradiation containing conditioning regimens for children with acute lymphoblastic leukemia: a Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2003, 32(6): 543-548. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704198.

[27] Mulrooney DA, Dover DC, Li S, et al. Twenty years of follow-up among survivors of childhood and young adult acute myeloid leukemia: a report from the Childhood Cancer Survivor Study [J]. *Cancer*, 2008, 112 (9): 2071- 2079. DOI: 10.1002/cncr.23405.

[28] Armenian SH, Sun CL, Kawashima T, et al. Long-term health-related outcomes in survivors of childhood cancer treated with HSCT versus conventional therapy: a report from the Bone Marrow Transplant Survivor Study (BMTSS) and Childhood Cancer Survivor Study (CCSS) [J]. *Blood*, 2011, 118(5): 1413-1420. DOI: 10.1182/blood-2011-01-331835.

[29] Deeg HJ, Sandmaier BM. Who is fit for allogeneic transplantation? [J]. *Blood*, 2010, 116 (23): 4762- 4770. DOI: 10.1182/blood-2010-07-259358.

[30] Jensen LG, Stiller T, Wong JYC, et al. Total Marrow Lymphoid Irradiation/Fludarabine/ Melphalan Conditioning for Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2018, 24 (2): 301- 307. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.09.019.

(收稿日期:2019-11-18)

(本文编辑:徐茂强)

·读者·作者·编者·

2020年本刊可直接用英文缩写的常用词汇

血红蛋白 HGB	辅助性T淋巴细胞 Th细胞	半乳甘露聚糖检测 GM试验
红细胞计数 RBC	调节性T淋巴细胞 Treg细胞	酶联免疫吸附实验 ELISA
白细胞计数 WBC	细胞毒性T淋巴细胞 CTL细胞	噻唑蓝实验 MTT实验
血小板计数 PLT	自然杀伤细胞 NK细胞	磷酸盐缓冲液 PBS
中性粒细胞绝对计数 ANC	白细胞介素 IL	胎牛血清 FBS
丙氨酸转氨酶 ALT	嵌合抗原受体T细胞 CAR-T细胞	乙二胺四乙酸 EDTA
天冬氨酸转氨酶 AST	肿瘤坏死因子 TNF	二甲基亚砷 DMSO
谷氨酰转移酶 GGT	干细胞生长因子 SCF	十二烷基硫酸钠-聚丙烯酰胺凝胶电泳 SDS-PAGE
碱性磷酸酶 ALP	粒细胞集落刺激因子 G-CSF	美国国家综合癌症网络 NCCN
乳酸脱氢酶 LDH	粒-巨噬细胞集落刺激因子 GM-CSF	国际预后积分系统 IPSS
凝血酶原时间 PT	巨噬细胞集落刺激因子 M-CSF	国际预后指数 IPI
部分激活的凝血活酶时间 APTT	粒-巨噬细胞集落形成单位 CFU-GM	异基因造血干细胞移植 allo-HSCT
红细胞生成素 EPO	弥散性血管内凝血 DIC	自体造血干细胞移植 auto-HSCT
血小板生成素 TPO	实时荧光定量PCR RQ-PCR	移植抗宿主病 GVHD
乙型肝炎病毒 HBV	磁共振成像 MRI	人类白细胞抗原 HLA
丙型肝炎病毒 HCV	正电子发射断层扫描 PET	受试者工作特征曲线 ROC曲线
人类免疫缺陷病毒 HIV	荧光原位杂交 FISH	常见不良反应事件评价标准 CTCAE
核因子-κB NF-κB	(1,3)-β-D 葡聚糖检测 G试验	