

单倍型造血干细胞移植后闭塞性 细支气管炎综合征的临床分析

庄娟¹ 顾斌¹ 柯鹏² 刘跃均¹ 吴小津¹ 薛胜利¹ 胡晓慧¹ 何雪峰¹
马骁¹ 吴德沛¹

¹苏州大学附属第一医院、江苏省血液研究所;卫生部血栓与止血重点实验室;血液学协同创新中心 215006; ²深圳市人民医院 518020

通信作者:马骁,Email:pony73sz@hotmail.com

【摘要】 目的 探讨单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)后闭塞性细支气管炎综合征(BOS)的临床特征、危险因素以及预后。方法 回顾性分析苏州大学附属第一医院2013年1月至2015年12月444例行haplo-HSCT且总生存(OS)期>100 d患者的临床资料。结果 至2018年1月1日随访结束,共计25例(5.63%)患者发生BOS(BOS组),中位发病时间为移植后448(165~845)d,移植后1、2、3年BOS累积发生率分别为1.6%(95% CI 1.5%~1.6%)、4.8%(95% CI 4.7%~4.8%)、5.8%(95% CI 5.7%~5.8%);在慢性移植物抗宿主病(cGVHD)患者中,移植后1、2、3年BOS累积发生率分别为2.8%(95% CI 2.7%~2.8%)、9.5%(95% CI 9.4%~9.5%)、11.5%(95% CI 11.4%~11.6%)。多因素分析结果显示疾病高危、II~IV度急性移植物抗宿主病(aGVHD)、BOS发生前存在其他部位cGVHD是BOS发生的独立危险因素。BOS组、非BOS组移植后3年OS率分别为71.8%(95% CI 53.9%~89.6%)、72.4%(95% CI 68.1%~76.7%)($P=0.400$);然而,半标志性分析结果显示,BOS组从BOS诊断至随访截止1、3年OS率分别为78.4%(95% CI 61.5%~95.3%)、37.0%(95% CI 2.5%~71.5%),非BOS组从移植后448 d(标志点)至随访截止1、3年OS率分别为93.9%(95% CI 91.3%~96.4%)、89.3%(95% CI 84.8%~93.0%)($P<0.001$)。BOS组3年移植相关死亡率(TRM)显著高于非BOS组(28.2%对10.9%, $P<0.001$)。重度BOS患者OS率显著低于轻、中度BOS患者($P=0.049$)。结论 BOS是haplo-HSCT后重要并发症,疾病高危、II~IV度aGVHD、BOS发生前存在其他部位cGVHD是BOS发生的独立危险因素。BOS患者预后较差。

【关键词】 闭塞性细支气管炎综合征; 单倍型造血干细胞移植; 移植物抗宿主病

基金项目:国家自然科学基金青年基金(81500146);江苏省自然科学基金(BK20150356)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.011

Clinical analysis of bronchiolitis obliterans syndrome after haplo- hematopoietic stem cell transplantation

Zhuang Juan¹, Gu Bin¹, Ke Peng², Liu Yuejun¹, Wu Xiaojin¹, Xue Shengli¹, Hu Xiaohui¹, He Xuefeng¹, Ma Xiao¹, Wu Depei¹

¹First Affiliated Hospital of Soochow University, Jiangsu Institute of Hematology, Key Laboratory of Thrombosis and Hemostasis of Ministry of Health, Collaborative Innovation Center of Hematology, Suzhou 215006, China; ²Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518020, China

【Abstract】 Objective To investigate the incidence, risk factors and survival of bronchiolitis obliterans syndrome (BOS) in patients who had undergone haplo-hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT). **Methods** This study retrospectively analyzed clinical data of 444 consecutive patients who underwent haplo-HSCT and survived at least 100 days after transplantation in the First Affiliated Hospital of Soochow University between January 2013 and December 2015. **Results** By the end of follow-up on January 1, 2018, 25 patients (5.63%) had BOS (BOS group). The median onset time of BOS was 448(165-845) d post transplantation, the 1-year, 2-year and 3-year cumulative incidence of BOS was 1.6% (95% CI 1.5% - 1.6%), 4.8% (95% CI 4.7% - 4.8%) and 5.8% (95% CI 5.7% - 5.8%), respectively. Among patients with chronic graft-versus-host disease (cGVHD), the cumulative incidence at the same intervals was 2.8% (95% CI 2.7%-2.8%), 9.5% (95% CI 9.4%-9.5%) and 11.5% (95% CI

11.4%–11.6%), respectively. In the multivariate analysis, the risk factors for BOS were high-risk primary disease, II–IV aGVHD and preceding cGVHD with other organs. The 3-year overall survival (OS) was lower among patients with than those without BOS, but the difference was not significant [71.8% (95% CI 53.9%–89.6%) vs 72.4% (95% CI 68.1%–76.7%), $P=0.400$]. Overall 1-year, 3-year survival of patients with BOS from the time of diagnosis was 78.4% (95% CI 61.5%–95.3%) and 37.0% (95% CI 2.5%–71.5%), respectively, significantly less than those without (93.9% and 89.3%, from day 448 after transplantation, respectively, $P<0.001$). Furthermore, we found a significantly higher incidence of transplantation-related mortality (TRM) in patients with compared with patients without BOS (28.2% vs 10.9%, $P<0.001$). The main risk factor for OS of BOS patients was the severity of pulmonary impairment at the time of diagnosis. Patients who developed severe BOS had a worse OS than those with moderate and mild BOS ($P=0.049$). **Conclusion** BOS is a severe pulmonary complication of haplo-HSCT. High-risk primary disease, II–IV aGVHD and preceding cGVHD were independent risk factors for BOS. Patients who developed BOS had a worse OS than those without BOS. The main risk factor for OS of BOS patients was the severity of pulmonary impairment.

【Key words】 Bronchiolitis obliterans syndrome; Haplo-hematopoietic stem cell transplantation; Chronic graft-versus-host disease

Fund program: National Science Foundation for Young Scientists of China (81500146); Jiangsu Provincial Natural Science Foundation for Young Scientists (BK20150356)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.05.011

近年来,随着移植技术的发展,单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)例数逐年增加^[1]。闭塞性细支气管炎综合征(BOS)是allo-HSCT后最常见的迟发性非感染性肺部并发症(LONIPC)之一,通常发生于移植后2年内^[2],发生率1.7%~32%^[3-5],5年总生存(OS)率13%~56%^[6-8],严重影响患者的生存及生活质量。由于起病隐匿,临床症状和体征往往呈非特异性,BOS早期诊断和治疗仍面临挑战。既往关于BOS的研究多数在同胞全相合移植及无关供者移植患者间展开,极少有关于haplo-HSCT患者BOS的临床研究。为探讨haplo-HSCT患者并发BOS的临床特征、危险因素以及预后,现对我院行haplo-HSCT且生存期>100 d的444例患者进行回顾性分析。

病例与方法

1. 病例资料:2013年1月至2015年12月在苏州大学附属第一医院接受haplo-HSCT且生存期>100 d的444例患者纳入研究。

2. 预处理方案及GVHD预防:418例患者采用清髓性预处理(MAC)方案[改良白消安+环磷酰胺(Bu-Cy)方案或全身照射(TBI)+环磷酰胺]^[9],26例采用减低剂量预处理(RIC)方案^[10];采用环孢素A(CsA)+兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(ATG)+霉酚酸酯(MMF)+短程甲氨蝶呤(MTX)预防GVHD。急性GVHD(aGVHD)及慢性GVHD(cGVHD)诊断及处理参照文献[11-12]。

3. BOS诊断标准:BOS诊断标准参照2014年美国国立卫生院(NIH)专家共识^[13-14],BOS分度(轻度、中度及重度)参照NIH2014肺功能及肺部症状评分标准^[13-14]。

4. 随访及定义:采用门诊、电话、病历登记系统等方式随访,随访截止日期为2018年1月1日。总生存(OS)时间:造血干细胞回输至死亡或末次随访的时间。移植相关死亡率(TRM):与复发或疾病进展无关的死亡。高危组:根据美国国立综合癌症网络(NCCN)2017版本划分的所有高危急性白血病、慢性髓性白血病加速期/急变期和其他晚期或活动性疾病(部分缓解、复发)。低危组:不符合高危疾病分层的其他疾病^[15-17]。

5. 统计学处理:分类资料使用卡方检验或Fisher确切概率法,连续变量采用Mann-Whitney秩和检验。单因素及多因素COX回归用于分析影响BOS发生的危险因素,单因素分析有统计学意义的变量纳入多因素分析。运用Kaplan-Meier法绘制生存曲线,组间比较采用Log-rank检验;应用半标志性分析法^[18]分析BOS对生存的影响。在合并BOS的患者中,以BOS的诊断日期作为标志点;在未合并BOS的患者中,移植后BOS发生的中位时间被定义为标志点。BOS累积发生率、累积复发率(CIR)、TRM采用竞争风险模型分析^[19],其中未发生BOS的所有死亡事件作为BOS累积发生率的竞争风险,原发疾病复发与TRM互为竞争风险。生存分析及竞争风险模型分析应用R3.5.1软件进行,其他数据

分析应用SPSS17.0软件进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:444例患者中,男268例,女176例,中位年龄24(1~63)岁。疾病类型:急性髓系白血病(AML)143例,急性淋巴细胞白血病(ALL)167例,骨髓增生异常综合征(MDS)38例,再生障碍性贫血(AA)55例,非霍奇金淋巴瘤(NHL)28例,其他疾病13例。干细胞来源:骨髓联合外周血干细胞移植318例,骨髓移植89例,外周血干细胞移植37例。所有供受者均行HLA-A、-B、-Cw、-DRB1和-DQB1位点高分辨配型检测。从移植到BOS诊断的中位时间为448(165~845)d。25例(5.63%)发生BOS(BOS组),419例(94.37%)未发生BOS(非BOS组),两组患者的一般资料详见表1。

2. BOS患者的临床特征:全部444例患者中25例(5.63%)发生BOS,其中轻度7例(28%),中度8例(32%),重度10例(40%);男11例,女14例,中位发生时间为移植后448(165~845)d。4例患者发生于移植2年后,移植后1、2、3年BOS累积发生率分别为1.6%(95%CI 1.5%~1.6%)、4.8%(95%CI 4.7%~4.8%)、5.8%(95%CI 5.7%~5.8%);25例BOS患者中,24例BOS发病前合并其他部位cGVHD。在24例cGVHD患者中,移植后1、2、3年BOS累积发生率分别为2.8%(95%CI 2.7%~2.8%)、9.5%(95%CI 9.4%~9.5%)、11.5%(95%CI 11.4%~11.6%)。25例BOS患者在诊断时,肺功能1s用力呼气量(FEV1)占预计值比值由移植前(88.26±10.86)%降至(42.19±18.98)%,FEV1/用力肺活量(FVC)由移植前的(88.85±5.57)%降至(58.14±19.50)%。

3. BOS危险因素分析:单因素分析结果显示,女性供者($P = 0.020$)、疾病高危($P = 0.037$)、II~IV度aGVHD($P = 0.032$)以及BOS发生前存在其他部位cGVHD($P = 0.002$)是发生BOS的危险因素。将单因素分析 $P < 0.05$ 的因素纳入多因素COX回归分析,结果显示疾病高危[$HR = 2.680$ (95%CI 1.066~6.736), $P = 0.036$]、II~IV度aGVHD[$HR = 2.253$ (95%CI 1.022~4.966), $P = 0.044$]、BOS发生前存在其他部位cGVHD[$HR = 21.168$ (95%CI 2.850~157.247), $P = 0.003$]是影响BOS发生的独立危险因素。详见表2。

4. BOS对预后及复发的影响:至随访截止,

25例BOS患者中9例死亡,其中3例死于呼吸衰竭、3例死于肺部感染(2例真菌感染及1例混合感染)、1例死于颅内出血、1例死于复发,1例患者死因不明。10例重度BOS患者中7例发生死亡,死亡率明显高于轻度(0/7)、中度(2/8)患者;轻、中、重组3年OS率分别为100%、75%(95%CI 45%~100%)、48%(95%CI 16%~80%)($P = 0.049$)。

BOS组移植后3年OS率为71.8%(95%CI 53.9%~89.6%),非BOS组为72.4%(95%CI 68.1%~76.7%),差异无统计学意义($P = 0.400$,图1)。在半标志性分析中,从BOS诊断时起该组患者1、3年OS率分别为78.4%(95%CI 61.5%~95.3%)、37%(95%CI 2.5%~71.5%),非BOS组1、3年OS率分别为93.9%(95%CI 91.3%~96.4%)、89.3%(95%CI 84.8%~93.0%)($P < 0.001$,图2)。BOS组3年TRM显著高于非BOS组[28.2%(95%CI 26.5%~29.9%)对10.9%(95%CI 10.8%~10.9%)], $P < 0.001$](图3),1年累积复发率低于非BOS组[15.2%(95%CI 13.8%~16.6%)对42.7%(95%CI 42.0%~43.4%)], $P = 0.048$](图4)。

讨 论

BOS是一种主要累及小气道并排除aGVHD、感染及其他混杂并发症的进行性气流阻塞综合征^[6,20],是目前唯一被认为是肺cGVHD的疾病。该病在1982年首次被Roca等^[21]提出,主要发生于allo-HSCT患者中,在auto-HSCT中少见。既往研究多在同胞全相合移植及无关供者移植患者间展开,早期文献报道中的发生率为2%~5%,在cGVHD患者中约为6%^[6-7]。然而,随着对疾病认识的增加及NIH对BOS诊断标准的修订^[13],近期报道中的BOS发生率较前升高。Au等^[3]报道在所有移植患者中BOS发生率为5.5%,而在cGVHD患者中为14%。Vieira等^[8]在一项纳入1286例生存超过100d的allo-HSCT患者的研究中发现,移植后1、3年BOS的累积发生率分别为2.9%、3.7%,而在cGVHD患者中分别为8.4%、9.9%。我们的研究显示在haplo-HSCT患者中移植后1、3年BOS累积发生率分别为1.6%、5.8%,在cGVHD患者中分别为2.8%、11.5%,与近期allo-HSCT研究结果较一致。一项国际骨髓移植登记处(IBMTR)纳入6275例同胞全相合移植患者的研究结果显示,移植后2年的BOS累积发生率为1.7%^[4],明显低于我们的研究,这表明在不同移植类型的allo-HSCT患者中,

表1 444例单倍型造血干细胞移植患者的临床特征

临床特征	非BOS组(419例)	BOS组(25例)	统计量	P值
移植年龄[岁, M(范围)]	24(1~63)	26(7~55)	-0.218	0.827
移植年龄			0.001	0.979
<24岁	200(47.7)	12(48.0)		
≥24岁	219(52.3)	13(52.0)		
患者性别[例(%)]			2.964	0.085
男	257(61.3)	11(44.0)		
女	162(38.7)	14(56.0)		
供者性别[例(%)]			5.090	0.024
男	247(58.9)	9(36.0)		
女	172(41.1)	16(64.0)		
供受者性别组合[例(%)]			0.045	0.832
相合	227(54.2)	13(52.0)		
不相合	192(45.8)	12(48.0)		
ABO血型[例(%)]			1.179	0.278
相合	231(55.1)	11(44.0)		
不相合	188(44.9)	14(56.0)		
原发疾病[例(%)]			4.714	0.452
AML	136(32.5)	7(28.0)		
ALL	155(37.0)	12(48.0)		
MDS	37(8.8)	1(4.0)		
AA	53(12.6)	2(8.0)		
NHL	25(6.0)	3(12.0)		
其他	13(3.1)	0(0.0)		
原发疾病危险度[例(%)]			3.321	0.068
低危	178(42.5)	6(24.0)		
高危	241(57.5)	19(76.0)		
诊断至移植时间[d, M(范围)]	135(11~4 476)	193(38~2 716)	-1.318	0.187
造血干细胞来源[例(%)]			2.467	0.291
骨髓	84(20.0)	5(20.0)		
外周血	37(8.8)	0(0.0)		
骨髓+外周血	298(71.1)	20(80.0)		
预处理方案[例(%)]			0.000	1.000
清髓	394(94.0)	24(96.0)		
非清髓	25(6.0)	1(4.0)		
预处理方案包含TBI[例(%)]			0.000	1.000
是	23(5.5)	1(4.0)		
否	396(94.5)	24(96.0)		
预处理方案包含白消安[例(%)]			0.189	0.664
是	383(91.4)	24(96.0)		
否	36(8.6)	1(4.0)		
急性GVHD[例(%)]			3.930	0.047
0~I度	282(67.3)	12(48.0)		
II~IV度	137(32.7)	13(52.0)		
BOS发生前其他部位慢性GVHD[例(%)]			49.502	<0.001
无	231(55.1)	1(4.0)		
局限型	135(32.2)	6(24.0)		
广泛型	53(12.6)	18(72.0)		
移植后BOS发生前CMV血症[例(%)]			1.690	0.194
是	136(32.5)	5(20.0)		
否	283(67.5)	20(80.0)		
移植后BOS发生前EBV血症[例(%)]			0.752	0.386
是	188(44.9)	9(36.0)		
否	231(55.1)	16(64.0)		
回输MNC[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	10.47(2.07~29.31)	10.93(1.62~19.65)	-0.156	0.876
回输CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	3.61(0.98~13.96)	3.99(1.69~8.78)	-1.310	0.190
截至末次随访存活[例(%)]	304(72.6)	16(64.0)	0.858	0.354
移植后随访时间[d, M(范围)]	952(109~1 823)	935(314~1 650)	-0.141	0.888

注: BOS: 闭塞性细支气管炎综合征; AML: 急性髓系白血病; ALL: 急性淋巴细胞白血病; MDS: 骨髓增生异常综合征; AA: 再生障碍性贫血; NHL: 非霍奇金淋巴瘤; TBI: 全身照射; CMV: 巨细胞病毒; EBV: Epstein-Barr病毒; MNC: 单个核细胞

表2 单倍型造血干细胞移植后闭塞性细支气管炎综合征发生的危险因素分析

临床特征	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
年龄(≥24岁/<24岁)	1.041(0.475~2.281)	0.921		
患者性别(女/男)	0.474(0.215~1.045)	0.064		
供者性别(女/男)	0.380(0.168~0.860)	0.020	0.459(0.201~1.047)	0.064
供受者性别组合(不相合/相合)	1.187(0.542~2.601)	0.669		
供受者ABO血型组合(相合/不相合)	1.596(0.724~3.515)	0.246		
原发疾病危险度(低危/高危)	2.657(1.061~6.654)	0.037	2.680(1.066~6.736)	0.036
预处理方案(非清髓/清髓)	0.582(0.079~4.301)	0.596		
预处理方案包含TBI(是/否)	1.019(0.138~7.540)	0.985		
预处理方案包含白消安(是/否)	1.733(0.234~12.816)	0.59		
急性GVHD(0~I度/II~IV度)	2.366(1.079~5.185)	0.032	2.253(1.022~4.966)	0.044
BOS发生前存在其他部位慢性GVHD(是/否)	24.573(3.324~181.643)	0.002	21.168(2.850~157.247)	0.003
BOS发生前存在CMV血症(是/否)	0.581(0.218~1.548)	0.277		
BOS发生前存在EBV血症(是/否)	0.700(0.309~1.585)	0.393		

注:BM:骨髓;PB:外周血;TBI:全身照射;CMV:巨细胞病毒;EBV:Epstein-Barr病毒

BOS的发生率可能会有不同,有待于大样本随机对照研究进一步探究。

本研究显示BOS诊断时肺功能FEV1/预计值、FEV1/FVC较移植前下降明显,且以中重度损伤为

主(72%),因此移植后早期、规律监测肺功能,及早发现并干预对于降低BOS发生率有重要意义。

既往研究报道,allo-HSCT后影响BOS发生的

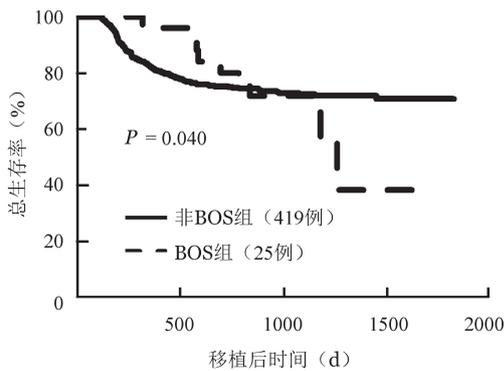


图1 BOS组与非BOS组单倍型造血干细胞移植后总生存曲线

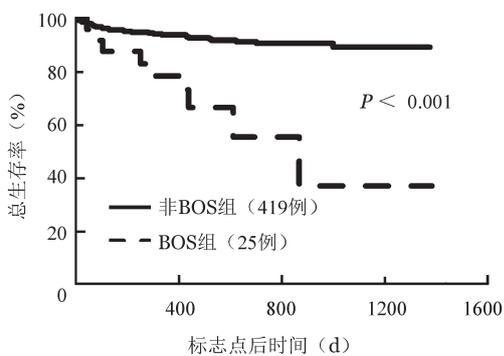


图2 BOS组与非BOS组标志点后总生存曲线

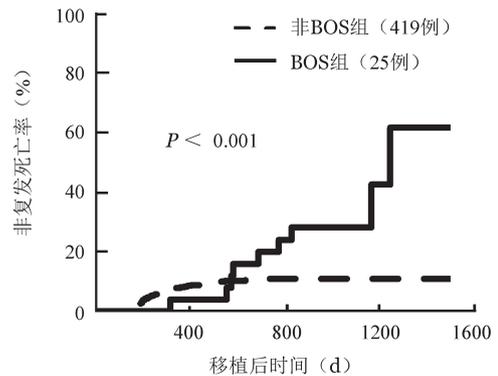


图3 BOS组与非BOS组移植相关死亡率(TRM)比较

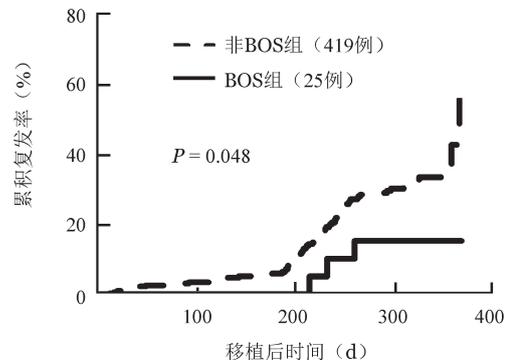


图4 BOS组和非BOS组移植后累积复发率比较

危险因素较多,主要包括女性供者、移植前存在肺通气功能障碍、供者或患者年龄偏大、外周血作为干细胞来源、发生 cGVHD 及中重度 aGVHD 等^[4-5,7,22]。在本组 haplo-HSCT 患者中,疾病高危、发生 II ~ IV 度 aGVHD、BOS 发生前存在其他部位 cGVHD 是 BOS 发生的独立危险因素。传统观点认为 cGVHD 能通过介导移植抗肿瘤效应(GVT)杀死肿瘤细胞,有助于恶性血液病的控制^[23-24];故移植前原发疾病高危作为 BOS 发生的危险因素可能与高危患者移植后为促进 cGVHD 的出现而较早停用免疫抑制药物,导致 cGVHD 累及到肺有关。II ~ IV 度 aGVHD、cGVHD 是本组病例 BOS 发生的危险因素,与既往 allo-HSCT 研究结果相一致^[4,7,25],具体机制尚不明确,可能与异体活化的 T 淋巴细胞作用相关^[26]。值得一提的是,在既往多数研究中女性供者是 allo-HSCT 后 BOS 发生的危险因素^[4,27],在本组病例中,单因素分析显示女性供者是 BOS 发生的危险因素($P=0.020$),但在多因素分析中未显示统计学意义($P=0.064$),这可能与本研究例数较少有关。既往文献报道外周血干细胞来源是 allo-HSCT 后 BOS 发生的危险因素^[4],本研究中外周血干细胞来源对 BOS 发生无影响,可能与本研究中单独使用外周血作为干细胞来源患者例数较少有关。

Sakaida 等^[22]曾报道移植后 LONIPC 患者原发疾病的复发率较低,LONIPC 与移植抗肿瘤效应(GVL)密切相关。Nakaseko 等^[25]在一项纳入 2 087 例患者的研究报告中也有类似结果。在我们的研究中,BOS 组仅有 3 例患者原发疾病复发,复发率低于非 BOS 患者,这表明 BOS 患者可能具有强烈的 GVL 效应。本研究显示 BOS 患者的 TRM 显著高于非 BOS 组,与 BOS 直接相关的呼吸衰竭和肺部感染是主要死亡原因,与既往报道一致。在 BOS 亚组分析中,重度 BOS 患者死亡率高达 70%,显著高于轻中度 BOS 患者。Vieira 等^[8]在研究中也证实了这一点,这提示我们应积极制定 BOS 早期诊断标准,探寻更有效的治疗方法,制定完善的诊疗策略,以改善 BOS 患者的预后。

在我们的研究中,BOS 组与非 BOS 组患者的移植后 3 年 OS 率没有明显差异($P=0.400$)。然而,在半标志点分析中,以移植后 BOS 中位发生时间(448 d)作为标志点,发现 BOS 组的 OS 率显著低于非 BOS 组。造成这种差异的原因是,在移植后 448 d 内,非 BOS 组 419 例患者中由于各种原因,共有 87 例(20.76%)死亡,而移植后 448 d 后的长期生

存患者的 3 年 OS 率为 89.3%;然而,在移植后 448 d 内,仅有 1 例 BOS 患者死亡,并且 BOS 组的非复发死亡率达 36%。这些数据表明 BOS 是 haplo-HSCT 一种重要的迟发性并发症,显著影响 haplo-HSCT 后长期存活者的 OS 率。

综上所述,本研究结果显示,BOS 是 haplo-HSCT 患者重要的迟发性肺部并发症,疾病高危、II ~ IV 度 aGVHD、BOS 发生前发生其他部位 cGVHD 是影响 BOS 发生的独立危险因素;发生 BOS 的患者预后较差,3 年 TRM 显著增高;与 BOS 相关的呼吸衰竭及肺部感染是 BOS 患者死亡的主要原因;BOS 诊断时肺功能损伤程度是影响 BOS 患者生存的重要因素。

参考文献

- [1] Passweg JR, Baldomero H, Bader P, et al. Hematopoietic SCT in Europe 2013: recent trends in the use of alternative donors showing more haploidentical donors but fewer cord blood transplants [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50 (4):476-482. DOI: 10.1038/bmt.2014.312.
- [2] 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. DOI: 10.1007/s12185-014-1556-4.
- [3] Au BK, Au MA, Chien JW. Bronchiolitis obliterans syndrome epidemiology after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2011, 17 (7):1072-1078. DOI: 10.1016/j.bbmt.2010.11.018.
- [4] Santo Tomas LH, Loberiza FR Jr, Klein JP, et al. Risk factors for bronchiolitis obliterans in allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for leukemia [J]. Chest, 2005, 128 (1):153-161. DOI: 10.1378/chest.128.1.153.
- [5] Chien JW, Martin PJ, Gooley TA, et al. Airflow obstruction after myeloablative allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Am J Respir Crit Care Med, 2003, 168 (2):208-214. DOI: 10.1164/rccm.200212-1468OC.
- [6] Williams KM, Chien JW, Gladwin MT, et al. Bronchiolitis obliterans after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. JAMA, 2009, 302 (3): 306-314. DOI: 10.1001/jama.2009.1018.
- [7] Dudek AZ, Mahaseth H, DeFor TE, et al. Bronchiolitis obliterans in chronic graft-versus-host disease: analysis of risk factors and treatment outcomes [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2003, 9(10):657-666. DOI: 10.1016/S1083.
- [8] Vieira AG, Funke VA, Nunes EC, et al. Bronchiolitis obliterans in patients undergoing allogeneic hematopoietic SCT [J]. Bone Marrow Transplant, 2014, 49 (6):812-817. DOI: 10.1038/bmt.2014.25.
- [9] Chen J, Wang RX, Chen F, et al. Combination of a haploidenti-

- cal SCT with an unrelated cord blood unit: a single-arm prospective study[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(2): 206-211. DOI: 10.1038/bmt.2013.154.
- [10] Wang H, Huang M, Zhao Y, et al. Recombinant human thrombopoietin promotes platelet engraftment and improves prognosis of patients with myelodysplastic syndromes and aplastic anemia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23(10):1678-1684. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.06.010.
- [11] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project on criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: I. Diagnosis and staging working group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(12): 945-956. DOI: 10.1016/j.bbmt.2005.09.004.
- [12] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6):825-828.
- [13] Jagasia MH, Greinix HT, Arora M, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: I. The 2014 Diagnosis and Staging Working Group report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(3): 389-401. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.001.
- [14] Martin PJ, Lee SJ, Przepiorka D, et al. National Institutes of Health Consensus Development Project on Criteria for Clinical Trials in Chronic Graft-versus-Host Disease: VI. The 2014 Clinical Trial Design Working Group Report [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(8):1343-1359. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.05.004.
- [15] Hanajiri R, Kobayashi T, Yoshioka K, et al. Central nervous system infection following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2017, 10(1): 22-28. DOI: 10.1016/j.hemonc.2016.08.008.
- [16] O'Donnell MR, Tallman MS, Abboud CN, et al. Acute Myeloid Leukemia, Version 3.2017, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(7):926-957. DOI: 10.6004/jncn.2017.0116.
- [17] Brown PA, Shah B, Fathi A, et al. NCCN Guidelines Insights: Acute Lymphoblastic Leukemia, Version 1.2017 [J]. *J Natl Compr Canc Netw*, 2017, 15(9):1091-1102. DOI: 10.6004/jncn.2017.0147.
- [18] Kim DH, Popradi G, Xu W, et al. Peripheral blood eosinophilia has a favorable prognostic impact on transplant outcomes after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2009, 15(4):471-482. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.01.003.
- [19] Gooley TA, Leisenring W, Crowley J, et al. Estimation of failure probabilities in the presence of competing risks: new representations of old estimators[J]. *Stat Med*, 1999, 18(6):695-706.
- [20] Barker AF, Bergeron A, Rom WN, et al. Obliterative bronchiolitis[J]. *N Engl J Med*, 2014, 370(19):1820-1828. DOI: 10.1056/NEJMra1204664.
- [21] Roca J, Grañeña A, Rodriguez-Roisin R, et al. Fatal airway disease in an adult with chronic graft-versus-host disease [J]. *Thorax*, 1982, 37(1):77-78.
- [22] Sakaida E, Nakaseko C, Harima A, et al. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic stem cell transplantation are significantly associated with chronic graft-versus-host disease and with the graft-versus-leukemia effect [J]. *Blood*, 2003, 102(12):4236-4242. DOI: 10.1182/blood-2002-10-3289.
- [23] Sullivan KM, Weiden PL, Storb, et al. Influence of acute and chronic graft-versus-host disease on relapse and survival after bone marrow transplantation from HLA-identical siblings as treatment of acute and chronic leukemia[J]. *Blood*, 1989, 73(6): 1720-1728.
- [24] Baron F, Labopin M, Niederwieser D, et al. Impact of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia: a report from the Acute Leukemia Working Party of the European group for blood and marrow transplantation [J]. *Leukemia*, 2012, 26(12): 2462-2468. DOI: 10.1038/leu.2012.135.
- [25] Nakaseko C, Ozawa S, Sakaida E, et al. Incidence, risk factors and outcomes of bronchiolitis obliterans after allogeneic stem cell transplantation [J]. *Int J Hematol*, 2011, 93(3):375-382. DOI: 10.1007/s12185-011-0809-8.
- [26] Freudenberger TD, Madtes DK, Curtis JR, et al. Association between acute and chronic graft-versus-host disease and bronchiolitis obliterans organizing pneumonia in recipients of hematopoietic stem cell transplants[J]. *Blood*, 2003, 102(10): 3822-3828. DOI: 10.1182/blood-2002-06-1813.
- [27] Gazourian L, Rogers AJ, Ibang R, et al. Factors associated with bronchiolitis obliterans syndrome and chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation [J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(4):404-409. DOI: 10.1002/ajh.23656.

(收稿日期:2018-11-13)

(本文编辑:徐茂强)