

# 不同方式异基因造血干细胞移植一线治疗儿童及青少年重型再生障碍性贫血的比较

杨世伟 马荣军 赵娟娟 钟华芳 袁晓莉 姜丽  
杨靖 雷平冲 张茵 符粤文 万鼎铭 朱尊民

**【摘要】** 目的 评估不同供者来源的异基因造血干细胞移植一线治疗儿童及青少年重型再生障碍性贫血(SAA)的疗效。方法 回顾性分析2013年1月至2016年12月河南地区79例儿童及青少年SAA患者的临床资料,其中男50例,女29例,中位年龄14(4~18)岁。同胞相合造血干细胞移植(MSD-HSCT)40例、无关供者造血干细胞移植(UD-HSCT)17例,单倍体相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)22例。结果 MSD-HSCT、UD-HSCT、haplo-HSCT三组比较:中性粒细胞植入中位时间差异有统计学意义[分别为12(9~25)、14(10~22)、16(11~26)d,  $\chi^2 = 13.302, P = 0.001$ ]; +30 d中性粒细胞植入率差异无统计学意义[分别为97.3%(36/37)、100%(15/15)、100%(20/20),  $\chi^2 = 0.959, P = 0.619$ ];血小板中位植入时间差异无统计学意义[分别为14(6~34)、16(7~32)、19(10~34)d,  $\chi^2 = 5.892, P = 0.053$ ]; +30 d血小板植入率差异无统计学意义[分别为97.3%(36/37)、100%(15/15)、100%(20/20),  $\chi^2 = 0.959, P = 0.619$ ];移植后感染发生率差异无统计学意义[分别为35.0%(14/40)、29.4%(5/17)、45.5%(10/22),  $\chi^2 = 1.158, P = 0.560$ ];急性移植物抗宿主病(GVHD)、Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD及慢性GVHD发生率差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.230, P = 0.891$ ;  $\chi^2 = 2.628, P = 0.269$ ;  $\chi^2 = 3.187, P = 0.203$ );2年总生存率差异无统计学意义[分别为(77.1±6.7)%、(70.6±11.1)%、(77.3±8.9)%、 $\chi^2 = 0.330, P = 0.845$ ]。多因素分析显示移植后重度感染、Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD是影响总生存率的独立危险因素( $RR = 4.617, P = 0.009$ ;  $RR = 2.707, P = 0.048$ )。结论 MSD-HSCT、UD-HSCT、haplo-HSCT一线治疗儿童及青少年SAA的总体疗效相当。

**【关键词】** 贫血,再生障碍性; 造血干细胞移植; 存活率分析

**Comparison of different styles of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation as first-line treatment treated with severe aplastic anemia in children and adolescents** Yang Shiwei\*, Ma Rongjun, Zhao Juanjuan, Zhong Huafang, Yuan Xiaoli, Jiang Li, Yang Jing, Lei Pingchong, Zhang Yin, Fu Yuewen, Wan Dingming, Zhu Zunmin\*. *Department of Hematology, Zhengzhou University People's Hospital, Institute of Hematology, Henan Province People's Hospital, Zhengzhou 450052, China*  
Corresponding author: Zhu Zunmin, Email: zhuzm1964@163.com

**【Abstract】** **Objective** To evaluate the efficacy of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) from different donors as first-line treatment for children and adolescents with severe aplastic anemia (SAA). **Methods** The clinical data of 79 children and adolescents with SAA diagnosed from January 2013 to December 2016 in Henan Province were retrospectively analyzed. There were 50 males and 29 females, with a median age of 14(4-18) years. 40 cases received matched sibling transplantation (MSD-HSCT), 17 with unrelated donor transplantation (UD-HSCT), and 22 with haploidentical transplantation (haplo-HSCT). **Results** The comparison of MSD-HSCT, UD-HSCT, haplo-HSCT groups was conducted and the median times of neutrophils engraftment were statistically significant [12(9-25) d, 14(10-22) d, 16(11-26) d, respectively ( $\chi^2 = 13.302, P = 0.001$ )], but no difference in +30 d engraftment rate [97.3%(36/37), 100%(15/15), 100%(20/20),  $\chi^2 = 0.959, P = 0.619$ ]. The median times of PLT engraftment were not statistically significant [14(6-34)d, 16(7-32)d, 19(10-34)d, respectively,  $\chi^2 =$

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.03.003

作者单位:450052 郑州大学人民医院血液科,河南省人民医院血液病研究所(杨世伟、马荣军、袁晓莉、姜丽、杨靖、雷平冲、张茵、朱尊民);河南省肿瘤医院血液科(赵娟娟、符粤文);郑州大学第一附属医院血液科(钟华芳、万鼎铭)

通信作者:朱尊民,Email:zhuzm1964@163.com

5.892,  $P=0.053$ ], and the +30 d engraftment rate had no difference [97.3%(36/37), 100%(15/15), 100%(20/20),  $\chi^2=0.959$ ,  $P=0.619$ ]. The post-transplant infection rate showed no statistically significance [35.0% (14/40), 29.4% (5/17), 45.5% (10/22),  $\chi^2=1.158$ ,  $P=0.560$ ], as well as the incidences of aGVHD, grade III/IV aGVHD and cGVHD( $\chi^2=0.230$ ,  $P=0.891$ ;  $\chi^2=2.628$ ,  $P=0.269$ ;  $\chi^2=3.187$ ,  $P=0.203$ ). The two-years OS rate was not statistically significant respectively [(77.1±6.7)%, (70.6±11.1)%, (77.3±8.9)%,  $\chi^2=0.330$ ,  $P=0.845$ ]. Severe post-transplant infection ( $RR=4.617$ ,  $P=0.009$ ), grade III/IV aGVHD ( $RR=2.707$ ,  $P=0.048$ ) were independent risk factors for OS. **Conclusion** The overall efficacy of MSD-HSCT, UD-HSCT and haplo-HSCT as first-line therapy for children and adolescents with SAA/VSAA is comparable.

**【Key words】** Anemia, aplastic; Haploidentical transplantation; Survival analysis

重型再生障碍性贫血(SAA)是一种造血干细胞克隆受损引起的造血衰竭性疾病,出血及感染是导致患者死亡的主要原因,减少干细胞损伤及恢复造血功能是治疗根本。目前,同胞全相合供者(MSD)造血干细胞移植(allo-HSCT)是儿童SAA的首选治疗方案<sup>[1-2]</sup>。随着移植技术不断提高,无关供者造血干细胞移植(UD-HSCT)和单倍体相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)作为缺乏MSD的替代治疗或免疫抑制治疗(IST)失败的挽救性治疗手段亦逐渐广泛应用于临床<sup>[3]</sup>。本研究中,我们对近年来在河南地区3家医院接受allo-HSCT一线治疗的79例儿童及青少年SAA患者进行回顾分析。

## 病例与方法

1. 病例:本回顾性研究纳入2013年1月至2016年12月在郑州大学人民医院、郑州大学第一附属医院、河南省肿瘤医院接受allo-HSCT的79例SAA患者。

2. 预处理方案:42例患者采用环磷酰胺(Cy)+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)+氟达拉滨(Flu)方案: Cy 50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d, ATG 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d, Flu 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d; 27例患者采用白消安(Bu)/Cy+ATG方案: Bu 3.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×2 d, Cy 50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d, ATG 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d; 8例患者采用Cy+ATG+Flu+Bu+全身照射(TBI)方案: Cy 50 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×2 d, ATG 2.5 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d, Flu 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×5 d, Bu 3.2 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×2 d, TBI 2 Gy; 2例患者采用Flu+Cy+TBI+美法仑(Mel)方案: Flu 30 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×3 d, Cy 40 mg·kg<sup>-1</sup>·d<sup>-1</sup>×4 d, Mel 120 mg·m<sup>-2</sup>·d<sup>-1</sup>×1 d, TBI 2 Gy。本组预处理方案中的ATG均为法国赛诺菲公司产品(即复宁)。

3. 造血干细胞来源和回输:骨髓移植5例,外周血造血干细胞移植56例,骨髓+外周血造血干细胞移植18例。回输单个核细胞(MNC)中位数为7.95

(2.50~25.97)×10<sup>8</sup>/kg,回输CD34<sup>+</sup>细胞中位数为6.00(1.46~42.30)×10<sup>6</sup>/kg。

4. 移植抗宿主病(GVHD)的预防及诊断:GVHD预防采用环孢素A+霉酚酸酯+短疗程甲氨蝶呤方案,维持环孢素A血药浓度100~300 ng/L。发生急性GVHD时,加用巴利昔单抗/甲泼尼龙或输注骨髓间充质干细胞。急性GVHD诊断采用西雅图标准<sup>[4]</sup>,慢性GVHD诊断采用美国国立卫生研究院标准<sup>[5]</sup>。

5. 疗效评价及随访:中性粒细胞植入:ANC≥0.5×10<sup>9</sup>/L连续3 d;血小板植入:脱离血小板输注的情况下PLT≥20×10<sup>9</sup>/L连续7 d。移植后规律复查骨髓象并监测嵌合率,血型不合者于移植后15 d及1、2、3个月复查血型。采用门诊复查、电话随访。随访截至2017年9月15日,中位随访时间为650(26~1 810)d。总生存(OS)期定义为造血干细胞回输至随访截止或死亡日期。

6. 统计学处理:应用SPSS 22.0统计软件进行数据分析,均数的比较采用单因素ANOVA,样本率的比较采用校正卡方检验。采用Kaplan-Meier法进行生存分析,率的比较采用Log-rank检验。采用Cox回归模型Enter法进行多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

## 结 果

1. 一般资料:全部79例患者中男50例、女29例,中位年龄14(4~18)岁,SAA 60例,极重型SAA(VSAA) 19例。移植方式:MSD-HSCT 40例、UD-HSCT 17例、haplo-HSCT 22例。确诊至移植中位时间为160(23~4 387)d,移植前均未接受IST。移植前22例患者合并感染,13例获得有效控制,9例未控制。全部79例患者的一般临床特征见表1。

2. 造血重建:全部79例患者中71例获得造血重建,中性粒细胞植入中位时间为13(9~26)d,血

表1 79例以异基因造血干细胞移植作为一线治疗的SAA患者一般临床特征

临床特征	MSD-HSCT组 (40例)	UD-HSCT组 (17例)	haplo-HSCT组 (22例)	统计量	P值
性别(例,男/女)	25/15	9/8	6/16	1.652( $\chi^2$ 值)	0.438
年龄[岁, M(范围)]	14(7~18)	13(5~18)	13(4~18)	0.637(F值)	0.532
移植时年龄(例)				1.030( $\chi^2$ 值)	0.597
<14岁	17	9	12		
≥14岁	23	8	10		
疾病类型(例)				14.193( $\chi^2$ 值)	0.001
SAA	31	17	12		
VSAA	9	0	10		
移植前病程[d, M(范围)]	682(23~3 747)	1 111(41~4 387)	502(32~2 803)	1.563(F值)	0.216
初诊血常规[M(范围)]					
HGB(g/L)	71.3(25.2~115.0)	65.7(13.0~125.0)	66.2(39.0~103.0)	0.525(F值)	0.594
PLT( $\times 10^9/L$ )	15(2~93)	17(3~64)	14(0~61)	0.208(F值)	0.813
ANC( $\times 10^9/L$ )	0.72(0.02~2.60)	0.74(0.03~2.60)	0.69(0~3.06)	0.027(F值)	0.973
供受者ABO血型相合度(例)				8.016( $\chi^2$ 值)	0.237
相合	23	7	11		
主要不合	3	5	6		
次要不合	10	3	2		
主次均不合	4	2	3		
预处理方案(例)				25.614( $\chi^2$ 值)	<0.001
Cy+ATG+Flu	15	9	18		
Cy+ATG+Flu+ Bu/TBI	3	4	1		
Bu/Cy+ATG	22	2	3		
Flu+Cy+TBI+Mel	0	2	0		
造血干细胞来源(例)				13.445( $\chi^2$ 值)	0.009
骨髓	3	0	2		
外周血	30	16	10		
骨髓+外周血	7	1	10		
回输MNC[ $\times 10^8/kg$ , M(范围)]	10.30(2.50~25.97)	11.34(4.16~20.46)	7.60(2.85~17.48)	2.444(F值)	0.094
回输CD34 <sup>+</sup> 细胞[ $\times 10^6/kg$ , M(范围)]	6.81(1.49~28.20)	8.96(1.46~42.30)	7.17(1.55~20.10)	0.586(F值)	0.559

注: SAA/VSAA: 重型/极重型再生障碍性贫血; MSD-HSCT: 同胞全相合供者造血干细胞移植; UD-HSCT: 无关供者造血干细胞移植; haplo-HSCT: 单倍体相合造血干细胞移植; MNC: 单个核细胞; Cy: 环磷酰胺; Flu: 氟达拉滨; Bu: 白消安; TBI: 全身照射; Mel: 美法仑; ATG: 抗胸腺细胞球蛋白

小板植入中位时间为16(6~34)d。MSD-HSCT、UD-HSCT、haplo-HSCT三组比较: 中性粒细胞植入中位时间分别为12(9~25)、14(10~22)、16(11~26)d, 差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.302, P = 0.001$ ); +30 d中性粒细胞植入率、血小板植入中位时间、+30 d血小板植入率差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.959, P = 0.619$ ;  $\chi^2 = 5.892, P = 0.053$ ;  $\chi^2 = 0.959, P = 0.619$ ), 详见表2。移植后1个月嵌合率检测结果: 完全嵌合69例, 混合嵌合2例(1例嵌合率为85.7%, 造血重建后发生延迟排斥, 减量免疫抑制剂后获完全嵌合; 1例嵌合率为90.0%, 2个月后复查为完全嵌合, 2例患者均无病生存)。8例患者未获造血重建, 其中6例于+2~+33 d死于重度感染, 1例行二次haplo-HSCT后16 d死于重度感染(未植活), 另1例患者因肝窦阻塞综合征(SOS)于+31 d死亡。

3. GVHD发生情况: 全部79例患者中29例(36.7%)发生急性GVHD, 中位发生时间为31(8~89)d, 其中I/II度19例(累积发生率24.1%), III/IV度10例(累积发生率12.7%)。慢性GVHD累积发生率为12.7%(10/79), 其中2例为广泛型。MSD-HSCT、UD-HSCT、haplo-HSCT三组间急性GVHD、III/IV度急性GVHD及慢性GVHD发生率差异均无统计学意义( $\chi^2 = 0.230, P = 0.891$ ;  $\chi^2 = 2.628, P = 0.269$ ;  $\chi^2 = 3.187, P = 0.073$ ) (表2)。MSD-HSCT、UD-HSCT、haplo-HSCT组分别有2、1、2例死于III/IV度急性GVHD。

4. 移植后感染发生情况: 全部79例患者中29例(36.7%)移植后发生细菌和(或)真菌感染, MSD-HSCT、UD-HSCT、haplo-HSCT组感染发生率分别为35.0%(14/40)、29.4%(5/17)、45.5%(10/22), 差异

表2 不同方式异基因造血干细胞移植一线治疗重型再生障碍性贫血患者的造血重建和GVHD发生情况

指标	MSD-HSCT组 (40例)	UD-HSCT组 (17例)	haplo-HSCT组 (22例)	$\chi^2$ 值	P值
+30 d中性粒细胞植入[例数/总例数(%)]	36/37(97.3)	15/15(100)	20/20(100)	0.959	0.619
中性粒细胞植入时间[d, M(范围)]	12(9~25)	14(10~22)	16(11~26)	13.302	0.001
+30 d血小板植入[例数/总例数(%)]	36/37(97.3)	15/15(100)	20/20(100)	0.959	0.619
血小板植入时间[d, M(范围)]	14(6~34)	16(7~32)	19(10~34)	5.892	0.053
急性GVHD[例(%)]	14(35)	6(35.3)	9(40.9)	0.230	0.891
Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD[例(%)]	3(7.5)	4(23.5)	3(13.6)	2.628	0.269
慢性GVHD[例(%)]	5(12.5)	4(23.5)	1(4.5)	3.187	0.203

注:haplo-HSCT:单倍体相合造血干细胞移植;MSD-HSCT:同胞相合造血干细胞移植;UD-HSCT:无关供者造血干细胞移植;GVHD:移植物抗宿主病

无统计学意义( $\chi^2 = 1.158, P = 0.560$ )。全部29例感染中,重度感染(抗感染治疗3 d无效)20例,发生率为25.3%(20/79)。MSD-HSCT、UD-HSCT、haplo-HSCT组重度感染发生率分别为22.5%(9/40)、23.5%(4/17)、31.8%(7/22),差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.669, P = 0.716$ )。11例患者死于重度感染(肺部感染6例,颅内、肺部+面颊部、肺部+肛周、阴囊、鼻窦部感染各1例)。移植后CMV、EBV血症发生率分别为60.8%(48/79)、12.7%(10/79)。

5. 其他移植相关并发症:出血性膀胱炎16例,药物性肝损伤1例,对症处理后缓解;SOS 2例,治疗后1例缓解,1例死亡。毛细血管渗漏综合征、移植相关血栓性微血管病各1例,均治疗无效死亡。

6. 生存情况:至随访截止,全部79例患者中60例存活(75.9%)。共19例患者死亡,其中重度感染死亡11例,重度GVHD死亡5例,非复发死亡3例(SOS、毛细血管渗漏综合征、移植相关性血栓性微血管病各1例)。MSD-HSCT、UD-HSCT、haplo-HSCT组2年OS率分别为(77.1±6.7)%、(70.6±11.1)%、(77.3±8.9)%,差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.330, P = 0.845$ )。

单因素分析结果显示,Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD、其他移植相关并发症(SOS、肝毒性、出血性膀胱炎、感染、毛细血管渗漏综合征、移植相关性血栓性微血管病)、移植后重度感染与预后相关(表3)。多变量Cox回归分析结果显示,移植后重度感染( $RR = 4.617, P = 0.009$ )、Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD( $RR = 2.707, P = 0.048$ )是影响OS的独立危险因素。

## 讨 论

SAA是一种造血干细胞克隆受损引起的临床造血衰竭性疾病,严重的出血及感染是导致患者死

亡的主要因素,减少干细胞损伤及恢复造血功能是治疗之根本,MSD-HSCT为首选治疗方案<sup>[1-2]</sup>。但由于同胞供者来源受限,UD-HSCT和haplo-HSCT作为缺乏MSD的替代治疗或IST失败的挽救性治疗手段亦逐渐广泛应用于临床<sup>[3,6]</sup>。allo-HSCT治疗儿童及青少年SAA的疗效优于成人<sup>[7-9]</sup>。Xu等<sup>[10]</sup>报道了haplo-HSCT治疗52例儿童SAA的研究,一线治疗组(23例)和挽救性治疗(29例)组治疗效果无明显差异,3年OS率达(84.5±5.0)%。目前多项研究显示包括haplo-HSCT、MSD-HSCT以及UD-HSCT在内的各种移植方式的造血重建及预后无明显差异<sup>[11-13]</sup>。本研究MSD-HSCT、UD-HSCT、haplo-HSCT三组的中性粒细胞植入中位时间分别为12(9~25)、14(10~22)、16(11~26)d,差异有统计学意义( $\chi^2 = 13.302, P = 0.001$ ),但植入率差异无统计学意义[97.3%(36/37)、100%(15/15)、100%(20/20), $\chi^2 = 0.959, P = 0.619$ ];血小板植入中位时间分别为14(6~34)d、16(7~32)、19(10~34)d,OS率分别为(77.1±6.7)%、(70.6±11.1)%、(77.3±8.9)%,三组之间差异无统计学意义,与上述研究基本一致。Pei等<sup>[14]</sup>研究探讨了SAA患者haplo-HSCT后免疫恢复的相关影响因素,结果显示受者低龄、供者为男性、回输足量MNC及无CMV感染有利于免疫重建,因此,不同供者来源是否会影响免疫重建及其他相关影响因素仍需进一步研究。

对于缺乏MSD供者成年SAA患者,英国指南推荐IST为一线方案<sup>[2]</sup>。儿童SAA、IST治疗无效的输血依赖性非SAA(NSAA)为造血干细胞移植的适应证,MSD-HSCT为首选治疗方案,1~2个月内可找到合适无关供者的患者可首选移植,其余患者仍推荐IST<sup>[15]</sup>。Zhang等<sup>[16]</sup>比较了haplo-HSCT与IST治疗儿童SAA的预后,haplo-HSCT组(18例)、

**表3** 异基因造血干细胞移植一线治疗SAA患者总生存率影响因素的单因素分析结果

变量	例数	总生存率(%)	$\chi^2$ 值	P值
性别			0.179	0.672
男	50	73.7		
女	29	79.3		
年龄			2.431	0.119
<14岁	38	84.2		
≥14岁	41	68.3		
疾病类型			0.199	0.655
SAA	60	76.7		
VSAA	19	73.7		
供受者血型相合			0.619	0.431
相合	41	80.5		
不合	38	71.1		
供者类型			0.035	0.852
亲缘半相合	22	75.4		
其他	57	77.3		
乙型肝炎病史			0.135	0.713
有	7	71.4		
无	72	76.4		
真菌感染史			0.770	0.380
有	9	88.9		
无	70	74.3		
干细胞来源			0.229	0.892
骨髓	5	80.0		
外周血	56	76.8		
骨髓+外周血	18	72.2		
回输单个核细胞数			1.173	0.279
<3×10 <sup>8</sup> /kg	4	100.0		
≥3×10 <sup>8</sup> /kg	75	74.7		
回输CD34 <sup>+</sup> 细胞数			0.309	0.578
<3×10 <sup>6</sup> /kg	10	70.0		
≥3×10 <sup>6</sup> /kg	69	76.8		
急性GVHD			0.727	0.394
有	29	69.0		
无	50	80.0		
慢性GVHD			1.984	0.159
有	11	54.5		
无	68	79.4		
Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD			11.533	0.001
有	10	30.0		
无	69	82.6		
其他移植相关并发症			18.300	<0.001
有	41	56.1		
无	38	97.4		
移植后重度感染			40.411	<0.001
有	20	30.0		
无	59	91.5		

注:SAA/VSAA:重型/极重型再生障碍性贫血;GVHD:移植物抗宿主病

IST组(10例)的OS率分别为66.7%、70.0%,差异无统计学意义。Pawelec等<sup>[17]</sup>研究了63例接受IST儿

童SAA患者的预后,发现44例(64.9%)患者复发,仅有38.0%的患者获完全缓解,10年OS率及无事件生存(EFS)率分别为67%、57%。此外,Dufour等<sup>[13]</sup>通过回顾性队列研究比较UD-HSCT(29例)与IST(58例)一线治疗儿童SAA的预后,二组的2年预期OS率差异无统计学意义[(96±4)%对(94±3)% $P=0.68$ ],但UD-HSCT组的2年EFS率高于IST组[(92±5)%对(40±7)% $P<0.001$ ]。因此,对于无MSD供者的儿童患者,一线allo-HSCT或为更佳选择。

2017年版中国专家共识建议回输MNC≥3×10<sup>8</sup>/kg,CD34<sup>+</sup>细胞≥3×10<sup>6</sup>/kg<sup>[3]</sup>。本研究中,单因素分析显示回输MNC≥3×10<sup>8</sup>/kg、CD34<sup>+</sup>细胞≥3×10<sup>6</sup>/kg与预后无关,这可能与本组患者输注的MNC、CD34<sup>+</sup>细胞数较高及样本量偏小有关。卢静等<sup>[11]</sup>认为是否有乙型肝炎病史、血小板植入时间、是否存在重度急性GVHD与预后有关,而不同供者来源并非SAA患者的独立预后因素。宋媛等<sup>[7]</sup>认为移植后重度感染是影响患者OS的独立危险因素( $P=0.008$ )。Xu等<sup>[18]</sup>分析了158例行allo-HSCT的SAA患者(haplo-HSCT组89例,MSD-HSCT组69例)的临床资料,发现患者的OS与移植前输血量及总体状态相关。本研究结果显示影响患者预后的主要因素是重度急性GVHD、移植后重度感染,而与供者来源的干细胞及供受者血型无显著相关性。

综上所述,对于儿童及青少年SAA患者的治疗,haplo-HSCT、UD-HSCT总体预后与MSD-HSCT无明显差异。移植前后积极控制感染、防治GVHD可改善患者预后。

参考文献

- [1] Barone A, Lucarelli A, Onofrillo D, et al. Diagnosis and management of acquired aplastic anemia in childhood. Guidelines from the Marrow Failure Study Group of the Pediatric Haemato-Oncology Italian Association (AIEOP) [J]. Blood Cells Mol Dis, 2015, 55(1):40-47. DOI: 10.1016/j.bcmd.2015.03.007.
- [2] Killick SB, Bown N, Cavenagh J, et al. Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia [J]. Br J Haematol, 2016, 172(2):187-207. DOI: 10.1111/bjh.13853.
- [3] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1- 5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2017.01.001.
- [4] Sung AD, Chao NJ. Concise review: acute graft-versus-host disease: immunobiology, prevention, and treatment [J]. Stem Cells Transl Med, 2013, 2(1):25-32. DOI: 10.5966/sctm.2012-

- 0115.
- [5] 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.
- [6] Xu LP, Wu DP, Han MZ, et al. A review of hematopoietic cell transplantation in China: data and trends during 2008-2016 [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52 (11): 1512- 1518. DOI: 10.1038/bmt.2017.59.
- [7] 宋媛, 宋宁霞, 刘希民, 等. 异基因造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血 71 例临床分析 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (2): 151-153. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2016.02.014.
- [8] Kim H, Lee JH, Joo YD, et al. Comparable allogeneic hematopoietic cell transplantation outcome of a haplo- identical family donor with an alternative donor in adult aplastic anemia [J]. Acta Haematol, 2016, 136 (3): 129- 139. DOI: 10.1159/000445820.
- [9] Im HJ, Koh KN, Choi ES, et al. Excellent outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents with acquired severe aplastic anemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19 (5): 754- 759. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.01.023.
- [10] Xu LP, Zhang XH, Wang FR, et al. Haploidentical transplantation for pediatric patients with acquired severe aplastic anemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52 (3): 381- 387. DOI: 10.1038/bmt.2016.281.
- [11] 卢静, 吴德沛, 胡绍燕, 等. 不同方式异基因造血干细胞移植治疗 63 例重型再生障碍性贫血患者的预后比较 [J]. 中华血液学杂志, 2015, 36 (8): 633- 636. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.08.001.
- [12] 卢岳, 吴彤, 曹星玉, 等. 亲缘半相合与无关供者造血干细胞移植治疗重型再生障碍性贫血的疗效比较 [J]. 中华血液学杂志, 2016, 37 (1): 35- 38. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253- 2727. 2016.01.007.
- [13] Dufour C, Veys P, Carraro E, et al. Similar outcome of upfront-unrelated and matched sibling stem cell transplantation in idiopathic paediatric aplastic anaemia. A study on behalf of the UK Paediatric BMT Working Party, Paediatric Diseases Working Party and Severe Aplastic Anaemia Working Party of EBMT [J]. Br J Haematol, 2015, 171 (4): 585- 594. DOI: 10.1111/bjh.13614.
- [14] Pei XY, Zhao XY, Xu LP, et al. Immune reconstitution in patients with acquired severe aplastic anemia after haploidentical stem cell transplantation [J]. Bone Marrow Transplant, 2017, 52 (11): 1556- 1562. DOI: 10.1038/bmt.2017.174.
- [15] 中华医学会儿科学分会血液学组, 《中华儿科杂志》编辑委员会. 儿童获得性再生障碍性贫血诊疗建议 [J]. 中华儿科杂志, 2014, 52 (2): 103- 106. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0578- 1310. 2014.02.006.
- [16] Zhang Y, Guo Z, Liu XD, et al. Comparison of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and immunosuppressive therapy for the treatment of acquired severe aplastic anemia in pediatric patients [J]. Am J Ther, 2017, 24(2): e196-e201. DOI: 10.1097/MJT.0000000000000366.
- [17] Pawelec K, Salamonowicz M, Panasiuk A, et al. First- line immunosuppressive treatment in children with aplastic anemia: rabbit antithymocyte globulin [J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 836: 55-62. DOI: 10.1007/5584\_2014\_38.
- [18] Xu LP, Jin S, Wang SQ, et al. Upfront haploidentical transplant for acquired severe aplastic anemia: registry-based comparison with matched related transplant [J]. J Hematol Oncol, 2017, 10 (1): 25. DOI: 10.1186/s13045-017-0398-y.

(收稿日期: 2017-10-23)

(本文编辑: 徐茂强)

## ·读者·作者·编者·

## 本刊对医学名词及术语的一般要求

医学名词应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表(MESH)》、《医学主题词注释字顺表》、《中医药主题词表》中的主题词。对于没有通用译名的名词术语, 在文内第一次出现时应注明原词。中西药名以最新版《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。英文药物名称则采用国际非专利药名。在题名及正文中, 药名一般不得使用商品名, 确需使用商品名时应先注明其通用名称。冠以外国人名的人名、疾病、试验、综合征等, 人名可以用中译文, 但人名后不加“氏”(单字名除外, 例如福氏杆菌); 也可以用外文, 但人名后不加“’s”。

文中应尽量少用缩略语。已被公知公认的缩略语可以不加注释直接使用, 例如: DNA、RNA、HBsAg、CT、MRI 等。不常用的、尚未被公知公认的缩略语以及原词过长在文中多次出现者, 若为中文可于文中第一次出现时写出全称, 在圆括号内写出缩略语; 若为外文可于文中第一次出现时写出中文全称, 在圆括号内写出外文全称及其缩略语。不超过 4 个汉字的名词不宜使用缩略语, 以免影响论文的可读性。