

抗人 T 细胞猪免疫球蛋白联合重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗异基因造血干细胞移植后 III/IV 度急性移植物抗宿主病 35 例临床研究

刘德琰 颜述 马丹丹 张驰 付康博 刘肖梅 刘晓红 王旻 李向前 张景琦
修莹莹 彭晓娟

河北燕达陆道培医院造血干细胞移植科, 廊坊 065201

通信作者: 刘德琰, Email: liudeyan007@163.com

【摘要】 目的 评估抗人 T 细胞猪免疫球蛋白(P-ATG)联合重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(益赛普)治疗 III/IV 度急性移植物抗宿主病(aGVHD)的疗效及安全性。方法 对接受 P-ATG($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \sim 5 \text{ d}$, 序贯 5 mg/kg 隔日 1 次 ~ 每周 2 次)联合益赛普(25 mg 每周 2 次, 儿童剂量减半)方案治疗的 35 例异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后合并 III/IV 度 aGVHD 患者进行回顾性分析。结果 ① 35 例 III/IV 度 aGVHD 患者中, 男 21 例, 女 14 例, 中位年龄 10(3 ~ 54)岁。急性髓系白血病(AML)19 例, 急性淋巴细胞白血病(ALL)13 例, 重型再生障碍性贫血(SAA)、骨髓增生异常综合征(MDS)、混合表型急性白血病(MPAL)各 1 例。② 治疗 28 d 疗效评估: 完全缓解(CR)12 例(34.3%), 部分缓解(PR)18 例(51.4%), 总有效率为 85.7% (30/35), III 度 aGVHD 组总有效率高于 IV 度 aGVHD 组 [100% (19/19) 对 68.8% (11/16), $P=0.004$]。③ 治疗 56 d 疗效评估: CR 22 例(62.9%), PR 5 例(14.3%), 总有效率为 77.2% (27/35), III 度 aGVHD 组总有效率高于 IV 度 aGVHD 组 [89.5% (17/19) 对 62.5% (10/16), $P=0.009$]。④ 不良反应: 35 例患者输注 P-ATG 过程中均为发生发热、寒战、皮疹等不良反应, 亦无明显肝肾功能损害发生。巨细胞病毒、EB 病毒再激活率分别为 77.1% (27/35)、22.9% (8/35), 细菌感染发生率为 48.6% (17/35)。⑤ 中位随访时间为 13(1 ~ 55)个月, 移植后 1、2 年的总生存率分别为 $(68.1 \pm 8.0)\%$ 、 $(64.3 \pm 8.4)\%$, III 度 aGVHD 组移植后 1 年总生存率高于 IV 度 aGVHD 组 [$(84.2 \pm 8.4)\%$ 对 $(47.6 \pm 13.1)\%$, $\chi^2=3.38$, $P=0.05$]。结论 P-ATG 联合重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗 allo-HSCT 后 III/IV 度 aGVHD 有较好的疗效和安全性。

【关键词】 抗人 T 细胞猪免疫球蛋白; 重组人 II 型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白; 移植物抗宿主病

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.007

Clinical study of anti-human T cell porcine immunoglobulin with recombinant human tumor necrosis factor- α receptor II: IgG Fc in the treatment of 35 cases of grade III/IV acute graft-versus-host disease after allo-HSCT

Liu Deyan, Yan Shu, Ma Dandan, Zhang Chi, Fu Kangbo, Liu Xiaomei, Liu Xiaohong, Wang Yang, Li Xiangqian, Zhang Jingqi, Xiu Yingying, Peng Xiaojuan

Department of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Hebei Yanda Lu Daopei Hospital, Langfang 065201, China

Corresponding author: Liu Deyan, Email: liudeyan007@163.com

【Abstract】 Objective To evaluate the efficacy and safety of anti-human T lymphocyte porcine immunoglobulin (P-ATG) with recombinant human tumor necrosis factor- α receptor II: IgG Fc fusion protein (rhTNFR:Fc, Etanercept) on grade III/IV acute graft-versus-host disease (aGVHD) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** Thirty-five patients with Grade III/IV aGVHD who received P-ATG with etanercept therapy after allo-HSCT were retrospectively analyzed. P-ATGs ($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$) were administrated for 3 to 5 days, and then 5 mg/kg was sequentially

administrated, QOD to BIW. Etanercept were administrated 25 mg, twice a week (12.5 mg, BIW for pediatric patients). **Results** Among the 35 patients with grade III/IV aGVHD, 21 were males and 14 females, with a median age of 10 (3 - 54) years. A total of 19 cases of acute myeloid leukemia, 13 of acute lymphoblastic leukemia, 1 of severe aplastic anemia, 1 of myelodysplastic syndrome, and 1 of mixed phenotypic acute leukemia were noted. The overall response (OR) rate of P-ATG with etanercept was 85.7% (30/35), with complete response (CR) and partial response (PR) rates of 34.3% (12/35) and 51.4% (18/35), respectively, on day 28. The OR rate of grade III aGVHD group was higher than of grade IV aGVHD group [100% (19/19) vs. 68.8% (11/16), $P=0.004$]. On day 56, the OR rate became 77.2% (27/35), with CR and PR rates of 62.9% (22/35) and 14.3% (5/35), respectively. The OR rate of grade III aGVHD group was also higher than of grade IV aGVHD group [89.5% (17/19) vs. 62.5% (10/16), $P=0.009$]. Thirty-five patients had no adverse effects such as fever, chills, and rash during the P-ATG infusion, and no obvious liver and kidney function damage was observed after treatment. The main treatment-related complication was infection. The reactivation rates of CMV and EBV were 77.1% (27/35) and 22.9% (8/35), respectively, and the bacterial infection rate was 48.6% (17/35). With a median follow-up time of 13 (1 - 55) months after HSCT, the 1-year and 2-year OS rates were (68.1±8.0)% and (64.3±8.4)%, respectively. The 1-year OS rate of grade III aGVHD group was superior to grade IV aGVHD group [(84.2±8.4)% vs. (47.6±13.1)%, $\chi^2=3.38$, $P=0.05$]. **Conclusion** This study demonstrated that P-ATG with etanercept was effective and safe in treating grade III - IV aGVHD after allo-HSCT.

【Key words】 Anti-human T cell porcine immunoglobulin; Recombinant human tumor necrosis factor- α receptor II: IgG Fc; Graft versus host disease

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.09.007

急性移植物抗宿主病(aGVHD)是影响异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)患者长期生存最重要的并发症,发生率为30%~50%,Ⅲ/Ⅳ度aGVHD发生率为5%~36%^[1-5]。受累靶器官广泛且组织损伤程度重,约35~50%的患者对大剂量糖皮质激素一线治疗耐药,Ⅲ/Ⅳ度aGVHD尚缺乏指南性的二线方案^[6]。虽然各种新开发的细胞因子类抗体、靶向药物、细胞治疗等提高了重度aGVHD治疗的反应率,但长期随访的生存率低于30%^[7-9]。我们采用抗人T细胞猪免疫球蛋白(P-ATG)联合重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白(商品名益赛普)治疗35例Ⅲ/Ⅳ度aGVHD患者,获得了较好的疗效。

病例与方法

1.病例:回顾性分析我院2015年11月12日至2020年4月30日期间接受P-ATG联合益赛普治疗的35例allo-HSCT后Ⅲ/Ⅳ度aGVHD患者。其中男21例,女14例,<16岁26例,≥16岁9例,中位年龄10(3~54)岁。原发疾病:急性髓系白血病(AML)19例,急性淋巴细胞白血病(ALL)13例,重型再生障碍性贫血(SAA)、骨髓增生异常综合征(MDS)、混合表型急性白血病(MPAL)各1例。急性白血病患者移植前疾病状态:第1次完全缓解(CR₁)22例,CR₂7例,疾病进展4例。移植详细资料见表1。

表1 35例Ⅲ/Ⅳ度急性移植物抗宿主病(GVHD)患者的基本特征

病例特征	例数
供者类型	
同胞全相合	1
单倍型	34
供受者性别	
性别相合	17
性别不合	18
供、患者血型	
相合	18
主要不合	8
次要不合	6
主次均不合	3
预处理方案	
TBI/Cy为主	11
Bu/Cy为主	23
半量Bu+FAC	1
急性GVHD预防	
CsA+MMF+短疗程MTX	34
CsA+MMF	1
预处理ATG类型	
兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白	27
抗人T细胞兔免疫球蛋白	7
抗人T细胞猪免疫球蛋白	1

注:TBI:全身照射;Cy:环磷酰胺;Bu:白消安;FAC:氟达拉滨+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)+环磷酰胺;CsA:环孢素A;MMF:霉酚酸酯;MTX:甲氨蝶呤

2. 移植类型及预处理方案:35例患者中34例(97%)为单倍型造血干细胞移植,1例为同胞全相合造血干细胞移植。SAA单倍型移植预处理方案:半量白消安+氟达拉滨+环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。白血病预处理方案:阿糖胞苷+全身照射(TBI)+环磷酰胺+ATG+司莫司汀(Me-CCNU)或阿糖胞苷+白消安+环磷酰胺+ATG+司莫司汀,进展期病例加用氟达拉滨/地西他滨/克拉曲滨/伊达吡星。ATG总量:兔抗人胸腺细胞免疫球蛋白(即复宁)7.5~10 mg/kg,抗人T细胞免疫球蛋白(ATG-F)20 mg/kg, P-ATG 120 mg/kg,均于-5~-2 d分次给药。

3. 移植术:移植术均为G-CSF动员的骨髓联合外周造血干细胞(骨髓回输后第1天输注外周血干细胞)。单倍型移植患者于骨髓回输后第2天加用第三方细胞(非血缘脐血有核细胞数 1×10^7 /kg或单倍体相合骨髓1 ml/kg)输注及诱导免疫耐受。

4. 诊断标准:aGVHD的诊断及分度依据Glucksberg 1994标准^[10]。纤维结肠镜病理诊断依据Freiburg标准^[11]。慢性GVHD诊断依据参照NIH标准^[12]。

5. aGVHD治疗方案:所有病例确诊aGVHD后,在常规应用环孢素A或他克莫司、霉酚酸酯(MMF)基础上,予甲泼尼龙 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 。治疗3~7 d仍持续进展或无改善,加用益赛普25 mg每周2次(儿童剂量减半)和(或)巴利昔单抗(20 mg,第1、4、8、15天,儿童剂量减半);Ⅲ/Ⅳ度患者给予P-ATG($5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 3 \sim 5 \text{ d}$,序贯 5 mg/kg 隔日1次~每周2次)联合益赛普(25 mg每周2次,儿童剂量减半)治疗。抗aGVHD治疗期间,予两性霉素B $0.1 \sim 0.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 预防真菌感染(如出现肌酐升高,则更换为泊沙康唑或伏立康唑)。予阿昔洛韦预防病毒感染,积极予抑酸、护胃、静脉营养等支持治疗。

6. 疗效判定标准及定义:P-ATG治疗28 d、56 d,进行疗效评估。完全缓解(CR):受累器官无GVHD临床征象;部分缓解(PR):至少1个受累器官aGVHD得到改善,其他受累器官无恶化;未缓解(NR):受累靶器官aGVHD无变化或任一靶器官aGVHD进展。CR、PR定义为有效^[13]。

7. 随访:随访资料来自门诊/住院病历及电话随访。随访截止日期为2020年4月30日。总生存(OS)时间定义为造血干细胞回输至随访截止或死亡时间。

8. 统计学处理:采用SPSS19软件进行统计学分析。非计量资料用百分数和率表示。组间总有效率比较采用Mann-Whitney和Kruskal-Wallis检验。生存分析采用Kaplan-Meier法,组间生存率比较采用Log-rank检验。使用Graphpad Prism5.0绘图。

结 果

1. aGVHD的发生情况:35例患者aGVHD的中位确诊时间为移植后21(6~110)d,Ⅲ/Ⅳ度aGVHD中位确诊时间为移植后28(17~132)d。Ⅲ度aGVHD 19例,Ⅳ度aGVHD 16例。单个器官受累10例(肠道9例,肝脏1例),2个器官受累15例(皮肤+肝脏1例,皮肤+肠道10例,肝脏+肠道4例),3个器官(皮肤+肝脏+肠道)受累10例。33例(94.3%)患者累及肠道,18例接受纤维结肠镜检查及病理活检,均符合aGVHD诊断,其中1例合并巨细胞病毒(CMV)感染。

2. P-ATG和益赛普剂量:P-ATG联合益赛普应用前,3例患者接受巴利昔单抗 $20 \text{ mg} \times 2 \sim 7$ 次治疗,6例患者接受益赛普($25 \text{ mg} \times 1 \sim 5$ 次)治疗,23例患者接受巴利昔单抗($20 \text{ mg} \times 2 \sim 7$ 次)联合益赛普($20 \text{ mg} \times 2 \sim 7$ 次)治疗,因aGVHD持续加重而纳入本研究。P-ATG联合益赛普治疗开始的中位时间为移植后29(17~250)d,P-ATG中位总剂量为70(25~300)mg/kg,益赛普中位总剂量为125(25~825)mg。

3. 疗效:①联合治疗28 d疗效:CR 12例(34.3%),PR 18例(51.4%),总有效率为85.7%(30/35)。Ⅲ度aGVHD组19例,CR 10例,PR 9例;Ⅳ度aGVHD组16例,CR 2例,PR 9例,NR 5例。Ⅲ度aGVHD组总有效率高于Ⅳ度aGVHD组[100%(19/19)对68.8%(11/16), $P=0.004$]。单器官受累、2个器官受累、3个器官受累组的总有效率分别为90%、86.7%、80%($P=0.527$)。②联合治疗56 d疗效:CR 22例(62.9%),PR 5例(14.3%),总有效率为77.2%(27/35)。Ⅲ度aGVHD组19例,其中CR 16例,PR 1例,NR 2例;Ⅳ度aGVHD组16例,其中CR 6例,PR 4例,NR 6例。Ⅲ度aGVHD组总有效率高于Ⅳ度aGVHD组[89.5%(17/19)对62.5%(10/16), $P=0.009$]。

4. 生存分析:随访截止日期为2020年4月30日,中位随访时间13(1~55)个月,移植后12个月OS率为(68.1±8.0)%,24个月OS率为(64.3±8.4)%。Ⅲ

度aGVHD组移植后1年OS率高于IV度aGVHD组 [(84.2±8.4)%对(47.6±13.1)% , $\chi^2 = 3.38$, $P = 0.05$]。移植后1年cGVHD发生率为(66.8±10.1)% (广泛型7例,局限型10例)。

5. 治疗相关并发症:CMV、EB病毒(EBV)再激活发生率分别为77.1%(27/35)、22.9%(8/35)。CMV肠炎2例,均以更昔洛韦/膦甲酸钠、巨细胞免疫球蛋白、阿昔洛韦治愈。单纯疱疹病毒感染3例。出血性膀胱炎20例,1例儿童患者膀胱造瘘术后死于GVHD进展,19例经减量免疫抑制剂、碱化、水化、膀胱冲洗治愈。肺感染12例,急性胰腺炎2例,急性胆囊炎3例,肠梗阻5例。13例(37.1%)例死亡,死亡原因包括:aGVHD进展4例(其中3例合并血栓性微血管病),感染5例,脑出血1例,胆囊穿刺术后出血1例,心脏性猝死1例,白血病复发1例。

讨 论

aGVHD的发生机制主要是患者组织抗原激活的以供者T细胞活化为核心的异源免疫反应,预防和治疗上以体内或体外耗竭T细胞为主^[14]。ATG用于治疗aGVHD始于1974年^[15]。Martin等^[16]对1990年至2011年共计67篇糖皮质激素耐药aGVHD的文献进行分析,结果显示马ATG是应用频率最高的药物。此后多项研究显示,ATG治疗糖皮质激素耐药aGVHD的总有效率为30%~60%,导致死亡的最主要原因是GVHD进展和感染^[17-20]。2001年Hsu等^[21]研究显示,50%的移植中心应用马ATG(总剂量25~180 mg/kg),24%的中心应用兔ATG(4~50 mg/kg),多采用大剂量短期应用方案。Murata等^[22]报道了兔ATG(即复宁)治疗99例糖皮质激素耐药aGVHD患者,有效率(CR+PR)为60%,CR+PR组、NR组移植后1年OS率分别为42%、5%。多因素分析显示不同剂量兔ATG组有效率差异无统计学意义,但高剂量与高非复发死亡率相关。不同动物来源ATG均可产生确切的淋巴细胞功能的抑制,但也显著增加了病毒、细菌及真菌感染发生率。于是,开始探索低剂量ATG单药或联合其他细胞因子抗体的应用并取得一定疗效。Tagliabue等^[23]应用小剂量ATG治疗儿童III/IV度aGVHD,6例患儿中5例获得CR,1例获得PR。刘静等^[24]报道应用小剂量即复宁治疗II~IV度aGVHD,6例患者中3例获得CR,1例获得PR。叶昌雄等^[25]应用即复宁(总量4~7.5 mg/kg)联合抗

CD25单抗治疗10例III/IV度aGVHD,8例获得CR,2例获得PR,5例患者移植后存活超过2年。

P-ATG是国产多克隆抗淋巴细胞免疫球蛋白,治疗SAA的总有效率与兔ATG无明显差别,且不良反应及感染风险较低^[26-27]。张湘兰^[28]研究发现,SAA患者应用P-ATG联合免疫抑制剂治疗后,血清IL-2、IL-6、TNF α 、INF γ 、TGF β 1、IL-17水平均较治疗前显著下降。张晓辉等^[29]研究显示,P-ATG在人体内维持有效血药浓度至少60 d。兔ATG在人体内有效血药浓度至少维持90 d^[30]。杨楠等发现在SAA免疫抑制治疗(IST)中,兔ATG较P-ATG对淋巴细胞的清除程度更深、抑制时间更持久^[31]。基于上述原因我们认为,与兔ATG相比,小剂量P-ATG治疗aGVHD可能具有更高的有效率和较低的机会性感染发生风险。考虑aGVHD靶器官组织及功能损害阶段以肿瘤坏死因子介导为主,我们采用小剂量P-ATG联合益赛普治疗35例III/IV度aGVHD,治疗28 d的CR率为34.3%,但治疗进行至56 d时CR率达到62.9%,III度aGVHD组总有效率及OS率均优于IV度aGVHD组。

重度aGVHD的低反应率及组织修复缓慢,原因可能包括:糖皮质激素耐药或抵抗,钙调磷酸酶抑制剂(CNI)不耐受或中断,机会性感染,消化道出血、梗阻和极度营养缺乏等。为减低感染风险,我们采取了以下措施:①判定糖皮质激素耐药后快速减停(每3~5 d减量0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹);②低剂量两性霉素B(0.1~0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹)预防真菌感染,既能减少与CNI的相互作用,又有效降低了真菌感染风险。低剂量两性霉素B预防真菌可以追溯到20世纪90年代,Perfect等^[32]报道预防性低剂量两性霉素B(0.1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)可有效减少口咽部酵母菌定植、降低真菌感染发生率。后续研究显示,在HSCT患者真菌预防中,0.2 mg·kg⁻¹·d⁻¹两性霉素B和氟康唑具有同样效果,但两性霉素B不良反应较为显著^[33-34]。而脂质体两性霉素B具有较低的肾毒性,2020年Mendoza-Palomar等^[35]将低剂量脂质体两性霉素B(1 mg·kg⁻¹·d⁻¹)用于儿童HSCT,真菌突破感染率为7.7%,不良反应均为1级。③通过监测血浆sCD25、TNF α 、IL-6、IL-10等细胞因子水平,对P-ATG和益赛普序贯治疗进行调整。经过上述多项措施,本组患者移植后24个月OS率为(64.3±8.4)%,移植后1年广泛型cGVHD发生率为(41.2±13.7)%,或许得益于ATG相对持久的免疫抑制效应。

本研究结果初步显示,P-ATG联合重组人Ⅱ型肿瘤坏死因子受体-抗体融合蛋白治疗 allo-HSCT 后Ⅲ/Ⅳ度 aGVHD 有较好的疗效和安全性。

参考文献

- [1] Malard F, Huang XJ, Sim JPY. Treatment and unmet needs in steroid-refractory acute graft-versus-host disease [J]. *Leukemia*, 2020, 34(5): 1229-1240. DOI: 10.1038/s41375-020-0804-2.
- [2] Sharma P, Purev E, Haverkos B, et al. Adult cord blood transplant results in comparable overall survival and improved GRFS vs matched related transplant [J]. *Blood Adv*, 2020, 4(10): 2227-2235. DOI: 10.1182/bloodadvances.2020001554.
- [3] Han LJ, Wang Y, Fan ZP, et al. Haploidentical transplantation compared with matched sibling and unrelated donor transplantation for adults with standard-risk acute lymphoblastic leukaemia in first complete remission [J]. *Br J Haematol*, 2017, 179(1): 120-130. DOI: 10.1111/bjh.14854.
- [4] Chen YB, Wang T, Hemmer MT, et al. GvHD after umbilical cord blood transplantation for acute leukemia: an analysis of risk factors and effect on outcomes [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(3): 400-408. DOI: 10.1038/bmt.2016.265.
- [5] Al-Kadhimi Z, Gul Z, Chen W, et al. High incidence of severe acute graft-versus-host disease with tacrolimus and mycophenolate mofetil in a large cohort of related and unrelated allogeneic transplantation patients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(7): 979-985. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.03.016.
- [6] McDonald GB. How I treat acute graft-versus-host disease of the gastrointestinal tract and the liver [J]. *Blood*, 2016, 127(12): 1544-1550. DOI: 10.1182/blood-2015-10-612747.
- [7] Holtan SG, Pasquini M, Weisdorf DJ. Acute graft-versus-host disease: a bench-to-bedside update [J]. *Blood*, 2014, 124(3): 363-373. DOI: 10.1182/blood-2014-01-514786.
- [8] Jagasia M, Arora M, Flowers MED, et al. Risk factors for acute GVHD and survival after hematopoietic cell transplantation [J]. *Blood*, 2012, 119(1): 296-307. DOI: 10.1182/blood-2011-06-364265.
- [9] Cahn JY, Klein JP, Lee SJ, et al. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GVHD) grading systems: a joint Société Française de Greffe de Moëlle et Thérapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study [J]. *Blood*, 2005, 106(4): 1495-1500. DOI: 10.1182/blood-2004-11-4557.
- [10] Przepiora D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6): 825-828.
- [11] Washington K, Jagasia M. Pathology of graft-versus-host disease in the gastrointestinal tract [J]. *Hum Pathol*, 2009, 40(7): 909-917. DOI: 10.1016/j.humpath.2009.04.001.
- [12] 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.
- [13] MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. The best endpoint for acute GVHD treatment trials [J]. *Blood*, 2010, 115(26): 5412-5417. DOI: 10.1182/blood-2009-12-258442.
- [14] Hill GR, Ferrara JL. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation [J]. *Blood*, 2000, 95(9): 2754-2759.
- [15] Storb R, Gluckman E, Thomas ED, et al. Treatment of established human graft-versus-host disease by antithymocyte globulin [J]. *Blood*, 1974, 44(1): 56-75.
- [16] Martin PJ, Inamoto Y, Flowers MED, et al. Secondary treatment of acute graft-versus-host disease: a critical review [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18(7): 982-988. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.006.
- [17] Khoury H, Kashyap A, Adkins DR, et al. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with anti-thymocyte globulin [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 27(10): 1059-1064.
- [18] Arai S, Margolis J, Zahurak M, et al. Poor outcome in steroid-refractory graft-versus-host disease with antithymocyte globulin treatment [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(3): 155-160. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm11939605.
- [19] MacMillan ML, Weisdorf DJ, Davies SM, et al. Early antithymocyte globulin therapy improves survival in patients with steroid-resistant acute graft-versus-host disease [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2002, 8(1): 40-46. DOI: 10.1053/bbmt.2002.v8.pm11858189.
- [20] Ozen M, Bozdogan SC, Cakmak G et al. Antilymphocyte/thymocyte globulin for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: 20-year experience at a single center [J]. *UHOD*, 2015, 25(4): 236-244. DOI: 10.4999/uhod.1047.
- [21] Hsu B, May R, Carrum G, et al. Use of antithymocyte globulin for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease: an international practice survey [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2001, 28(10): 945-950. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703269.
- [22] Murata M, Ikegame K, Morishita Y, et al. Low-dose thymoglobulin as second-line treatment for steroid-resistant acute GVHD: an analysis of the JSHCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2017, 52(2): 252-257. DOI: 10.1038/bmt.2016.247.
- [23] Tagliabue A, Corti P, Viganò E, et al. Favourable response to antithymocyte globulin therapy in resistant acute graft-versus-host disease [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(5): 459. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705065.
- [24] 刘静, 王恒湘, 段连宁, 等. 小剂量抗胸腺细胞球蛋白治疗 HLA 单倍相合骨髓移植后重度急性移植抗宿主病 [J]. *中国实验血液学杂志*, 2007, 15(4): 816-818.

- [25] 叶昌雄, 孙竞, 刘启发, 等. 抗 CD25 单抗联合 ATG 在非血缘造血干细胞移植激素耐药重度 aGVHD 治疗的应用[J]. 南方医科大学学报, 2008, 28 (12): 2224-2226. DOI: 10.3321/j.issn:1673-4254.2008.12.041.
- [26] Chen M, Liu C, Zhuang JL, et al. Long-term follow-up study of porcine anti-human thymocyte immunoglobulin therapy combined with cyclosporine for severe aplastic anemia [J]. Eur J Haematol, 2016, 96(3): 291-296. DOI: 10.1111/ejh.12590.
- [27] Chen M, Chao Liu C, Qiao XF, et al. Comparative study of porcine anti-human lymphocyte immunoglobulin and rabbit anti-human thymocyte immunoglobulin as a first-line treatment of acquired severe aplastic anemia[J]. Leuk Res, 2018, 65: 55-60. DOI: 10.1016/j.leukres.2018.01.001.
- [28] 张湘兰. ALG 联合免疫抑制剂治疗再生障碍性贫血的临床效果观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2015, 36(35): 5340-5341.
- [29] 张晓辉, 孟建波, 黄晓军, 等. 抗淋巴细胞球蛋白在 HLA 配型部分相合的造血干细胞移植患者的药代动力学[J]. 中国临床药理学杂志, 2007, 23 (4): 261-263. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6821.2007.04.006.
- [30] 张晓辉, 黄晓军, 刘开彦, 等. 抗胸腺细胞球蛋白在 HLA 配型部分相合的造血干细胞移植患者的药代动力学[J]. 中国实验血液学杂志, 2007, 15 (1): 152-155. DOI: 10.3969/j.issn.1009-2137.2007.01.035.
- [31] 杨楠, 马肖容, 张卉, 等. 猪抗人淋巴细胞球蛋白与兔抗人胸腺细胞球蛋白治疗重型再生障碍性贫血的疗效比较[J]. 南方医科大学学报, 2016, 36(3): 303-308. DOI: 10.3969/j.issn.1673-4254.2016.03.02.
- [32] Perfect JR, Klotman ME, Gilbert CC, et al. Prophylactic intravenous amphotericin B in neutropenic autologous bone marrow transplant recipients [J]. J Infect Dis, 1992, 165 (5): 891-897. DOI: 10.1093/infdis/165.5.891.
- [33] Wolff SN, Fay J, Stevens D, et al. Fluconazole vs low-dose amphotericin B for the prevention of fungal infections in patients undergoing bone marrow transplantation: a study of the North American Marrow Transplant Group [J]. Bone Marrow Transplant, 2000, 25 (8): 853-859. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702233.
- [34] Koh LP, Kurup A, Goh YT, et al. Randomized trial of fluconazole versus low-dose amphotericin B in prophylaxis against fungal infections in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation [J]. Am J Hematol, 2002, 71 (4): 260-267. DOI: 10.1002/ajh.10234.
- [35] Mendoza-Palomar N, Soques E, Benitez-Carabante MI, et al. Low-dose liposomal amphotericin B for antifungal prophylaxis in paediatric allogeneic haematopoietic stem cell transplantation [J]. J Antimicrob Chemother, 2020, 75 (8): 2264-2271. DOI: 10.1093/jac/dkaa149.

(收稿日期:2020-06-16)

(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)》、《医学主题词注释序列表》、《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。冠以外国人名的体征、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。

本刊编辑部