

单倍型与同胞全相合造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症疗效比较

刘立民 周惠芬 汪清源 仇惠英 唐晓文 韩悦 傅琤琤 金正明 陈苏宁

孙爱宁 苗瞄 吴德沛

苏州大学附属第一医院血液科、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

通信作者:苗瞄, Email: mm85124@sina.com

【摘要】 目的 比较单倍型与同胞全相合移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)的疗效及安全性。方法 总结2007年7月至2018年5月40例(单倍型移植25例,同胞全相合移植15例)接受异基因造血干细胞移植的PNH患者临床资料,对两组疗效及安全性进行比较。结果 单倍型移植组及同胞全相合移植组患者性别、年龄、PNH-再生障碍性贫血(AA)患者比例、诊断至移植时间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。单倍型移植组及同胞全相合组回输单个核细胞数(MNC)分别为 $10.74(4.80 \sim 22.86) \times 10^8/\text{kg}$ 与 $12.19(5.14 \sim 17.25) \times 10^8/\text{kg}$ ($P = 0.866$),回输CD34⁺细胞数分别为 $3.57(0.68 \sim 7.80) \times 10^6/\text{kg}$ 与 $4.00(3.02 \sim 8.42) \times 10^6/\text{kg}$ ($P = 0.151$)。所有患者均成功植入,单倍型移植组及同胞全相合移植组粒细胞植入时间分别为12(9~26)d与11(7~15)d ($P = 0.065$),血小板植入时间分别为19(11~75)d与13(11~25)d ($P = 0.027$)。单倍型移植组与同胞全相合移植组I~IV度急性GVHD发生率分别32.0%、20.0% ($P = 0.343$),II~IV度急性GVHD发生率分别为16.0%、13.3% ($P = 0.759$)。慢性GVHD发生率分别为30.7%、24.6% ($P = 0.418$),中重度慢性GVHD发生率分别为12.7%、7.1% ($P = 0.522$)。移植过程中单倍型移植组与同胞全相合移植组感染发生率分别为32.0%(8/25)、26.7%(4/15) ($P = 1.000$),未发生早期死亡。单倍型移植组及同胞全相合移植组预期3年总生存(OS)率分别为 $(86.5 \pm 7.3)\%$ 、 $(93.3 \pm 6.4)\%$ ($P = 0.520$),无移植物抗宿主病无失败生存(GFFS)率分别为 $(78.3 \pm 8.6)\%$ 、 $(92.9 \pm 6.9)\%$ ($P = 0.250$)。在随访期内两组患者均无复发。结论 单倍型移植用于治疗PNH具有与同胞全相合移植相似的疗效及安全性,在无全相合供者情况下可作为PNH患者有价值的治疗手段。

【关键词】 造血干细胞移植; 血红蛋白尿,阵发性; 治疗结果

基金项目:江苏省科教兴卫工程-临床医学中心(ZX201102);江苏省血液病临床医学研究中心(江苏省科技厅生命健康专项)(BL2012005);国家临床重点专科建设项目;江苏省创新能力建设专项(BM2015004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.008

Comparison of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and matched-sibling donor transplantation for the treatment of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria

Liu Limin, Zhou Hui fen, Wang Qingyuan, Qiu Huiying, Tang Xiaowen, Han Yue, Fu Chengcheng, Jin Zhengming, Chen Suning, Sun Aining, Miao Miao, Wu Depei

The First 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

Corresponding author: Miao Miao, Email: mm85124@sina.com

【Abstract】 **Objective** To compare the outcomes between haploidentical donor hematopoietic stem cell transplantation (haplo- HSCT) and matched- sibling donor transplantation (MSD- HSCT) for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH). **Methods** The clinical data of 40 PNH patients received HSCT (haplo-HSCT = 25, MSD-HSCT = 15) from July 2007 to May 2018 were analyzed retrospectively

to compare the outcomes between haplo-HSCT and MSD-HSCT groups. **Results** There were no differences in terms of gender, age, patients of PNH-AA and median time from diagnosis to transplantation between the 2 groups ($P > 0.05$). The median values of absolute mononuclear cell counts and CD34⁺ cells infused were $10.74 (4.80 - 22.86) \times 10^8/\text{kg}$ and $12.19 (5.14 - 17.25) \times 10^8/\text{kg}$ ($P = 0.866$), $3.57 (0.68 - 7.80) \times 10^6/\text{kg}$ and $4.00 (3.02 - 8.42) \times 10^6/\text{kg}$ ($P = 0.151$) respectively, in haplo-HSCT and MSD-HSCT groups. All patients attained complete engraftment, no patient occurred graft failure. The median durations for myeloid and platelet engraftment were 12 (range, 9 - 26) and 11 (range, 7 - 15) days ($P = 0.065$), 19 (range, 11 - 75) and 13 (range, 11 - 25) days ($P = 0.027$) respectively, in haplo-HSCT and MSD-HSCT groups. During a median follow-up of 26 (4 - 65) months in haplo-HSCT and 36 (4 - 132) months in MSD-HSCT groups ($P = 0.294$), the incidences of grade I - IV acute graft-versus-host disease (aGVHD) were 32.0% and 20.0% ($P = 0.343$), grade II - IV aGVHD were 16.0%, 13.3% ($P = 0.759$), chronic GVHD were 30.7% and 24.6% ($P = 0.418$), moderate-severe chronic GVHD were 12.7% and 7.1% ($P = 0.522$) respectively, in haplo-HSCT and MSD-HSCT groups. The incidences of infection were 32.0% (8/25) and 26.7% (4/15) ($P = 1.000$) respectively, in haplo-HSCT and MSD-HSCT groups. No patients occurred early death and relapse. Three-year estimated overall survival (OS) were $(86.5 \pm 7.3)\%$ and $(93.3 \pm 6.4)\%$ ($P = 0.520$), GVHD-free and failure-free survival (GFFS) were $(78.3 \pm 8.6)\%$ and $(92.9 \pm 6.9)\%$ ($P = 0.250$) respectively, in haplo-HSCT and MSD-HSCT groups. **Conclusion** The preliminary results indicated that haplo-HSCT was a feasible choice for PNH with favorable outcomes, haplo-HSCT and MSD-HSCT produced similar therapeutic efficacy.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Hemoglobinuria, paroxysmal; Treatment outcome

Fund program: The Priority Academic Program Development of Jiangsu Higher Education Institutions (PAPD); Jiangsu Province's Key Medical Center (ZX201102); The Network Hospital of Clinical Medicine Science and Technology Project; Jiangsu Science and Technology Department (BL2012005); Innovation Capability Development Project of Jiangsu Province (BM2015004)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.04.008

阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)是体细胞Xp22.1上PIG-A基因突变导致的一种获得性造血干细胞克隆性疾病。其发病机制包括造血干细胞PIG-A基因突变,使血细胞膜糖化磷脂酰肌醇(GPI)部分或完全合成障碍,造成血细胞表面GPI锚连蛋白缺失,细胞灭活补体等能力减弱,从而引起细胞容易被破坏,发生溶血等。临床主要表现为不同程度的发作性血管内溶血、阵发性血红蛋白尿、骨髓造血功能衰竭和静脉血栓形成^[1]。人源化的抗补体C5的单克隆抗体Eculizumab虽可高效控制血管内溶血,但并不能清除异常的PNH克隆,且价格昂贵。异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)为唯一可以治愈此病的方法,我们前期的研究已经报道了allo-HSCT治疗PNH的疗效^[2]。尽管同胞全相合移植为首选,但同胞全相合供者的匮乏直接限制了其在PNH中的应用。单倍型移植作为重要的替代供者移植类型,已在重型再生障碍性贫血(SAA)等非恶性血液病中显示出很好的疗效^[3-4]。目前国内外有关单倍型移植治疗PNH的报道较少,且尚无单倍型移植与同胞全相合移植治疗PNH的比较研究。我中心自2007年7月至2018年5月采用单倍型移植治疗25例PNH患者,同期15例患者接受同胞全

相合移植,现将疗效比较如下。

病例与方法

1. 病例资料:2017年7月至2018年5月苏州大学附属第一医院血液科接受allo-HSCT的40例PNH患者纳入本研究,诊断符合文献[1]标准。供者的选择依据本中心常规供者选择顺序(HLA相合同胞供者、HLA相合无关供者、单倍型供者)确定,单倍型供者均为亲缘间供者。单倍型移植25例,同胞全相合移植15例。所有患者均签署知情同意书。其中,男23例,女17例,中位年龄29(6~54)岁,经典PNH 13例,PNH-AA综合征27例。原发PNH患者曾接受糖皮质激素及成分血输注治疗,PNH-AA患者曾接受环孢素A(CsA)、雄激素、细胞生长因子及成分血输注等治疗,均无效。诊断至移植中位时间为6(3~240)个月。

2. 预处理方案:单倍型移植组采用白消安(BU) $3.2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ + 环磷酰胺(CY) $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ + 抗胸腺细胞球蛋白(ATG) $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 4 \text{ d}$ 预处理方案。同胞全相合移植组采用氟达拉滨(Flu) $30 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1} \times 6 \text{ d}$ + CY $50 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 2 \text{ d}$ + ATG $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1} \times 5 \text{ d}$ 预处理方案。

3. 移植物抗宿主病(GVHD)预防:单倍型移植组采用CsA+吗替麦考酚酯(MMF)+短程甲氨蝶呤(MTX)预防GVHD:CsA初始用量 $3\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,持续24 h静脉滴注,定期检测血药浓度调整剂量,使CsA浓度维持在 $200\sim 250\ \mu\text{g/L}$,-7 d开始用药,在胃肠道功能正常时改为口服,至移植后1年开始逐步减量,2~3个月减停,CsA疗程根据GVHD情况进行个体化调整;MMF自-7 d开始用药,成人0.5 g每12 h 1次,儿童0.25 g每12 h 1次,+30 d开始逐步减量,至+60 d减停;短程MTX 15 mg/m^2 ,+1 d, $10\text{ mg}\cdot\text{m}^{-2}\cdot\text{d}^{-1}$,+3,+6,+11 d。同胞全相合移植组采用CsA(-4 d开始用药)预防GVHD。

4. 造血重建及植入评价:外周血中性粒细胞绝对计数(ANC)持续 $3\text{ d} > 0.5\times 10^9/\text{L}$,无血小板输注情况下PLT持续 $7\text{ d} > 20\times 10^9/\text{L}$,分别判定为粒细胞和血小板植入,其首日分别为粒细胞和血小板植入时间。+7 d开始每周1次采用DNA短串联重复序列(STR)法检测供、受者嵌合体变化。完全供者嵌合体(FDC)指嵌合体中供者成分 $> 95\%$,混合嵌合体(MC)指嵌合体中供者成分占 $5\% \sim 95\%$ 。原发性植入失败定义为至+28 d ANC $< 0.5\times 10^9/\text{L}$ 且至少2次骨髓未检出供者成分。

5. 对症支持治疗:预处理开始至+30 d持续应用低剂量肝素钠(PLT $< 20\times 10^9/\text{L}$ 时停用)和前列腺素E1预防肝静脉闭塞症(HVOD);阿昔洛韦预防单纯疱疹病毒感染;米卡芬净或伏立康唑预防真菌感染;口服复方磺胺甲噁唑预防卡氏肺囊虫感染;采用实时定量PCR监测外周血巨细胞病毒(CMV)DNA拷贝数,阳性者给予更昔洛韦或膦甲酸钠系统治疗。+7 d开始使用G-CSF $5\ \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$,至白细胞计数恢复正常2 d停用。所有患者输入的血制品均经 $30\text{ Gy }^{60}\text{Co}$ 辐照处理,维持HGB $\geq 60\text{ g/L}$ 、PLT $\geq 20\times 10^9/\text{L}$ 。

6. 随访及相关定义:采用门诊或电话联系对所有患者进行随访。随访终点为2018年8月31日,单倍型移植组中位随访时间为26(4~65)个月,同胞全相合移植组中位随访时间为36(4~132)个月。总生存(OS)时间定义为移植当天至患者死亡时间或随访终点,无移植物抗宿主病无失败生存(GFFS)定义为移植后无III~IV度aGVHD、无需要系统治疗的cGVHD、无原发及继发植入失败的存活时间。GVHD的诊断及分级分别依据文献[5-6]标准进行判断。

7. 统计学处理:采用SPSS 16.0软件进行统计

学分析,连续变量的组间比较采用Mann-Whitney U检验,分类变量的组间比较采用连续校正的卡方检验或Fisher确切概率法;采用Kaplan-Meier绘制生存曲线,Log-rank法进行组间比较。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般临床特征及移植物回输情况:单倍型移植与同胞全相合移植患者组间临床特征及供者情况比较见表1,两组患者基线资料除单倍型移植组PNH-AA综合征患者比例更高外,其余差异无统计学意义。单倍型移植组、同胞全相合移植组回输单个核细胞(MNC)中位数分别为 $10.74(4.80\sim 22.86)\times 10^8/\text{kg}$ 、 $12.19(5.14\sim 17.25)\times 10^8/\text{kg}$ ($z = -0.169$, $P = 0.866$), $\text{CD}34^+$ 细胞中位数分别为 $3.57(0.68\sim 7.80)\times 10^6/\text{kg}$ 、 $4.00(3.02\sim 8.42)\times 10^6/\text{kg}$ ($z = -1.435$, $P = 0.151$)。

2. 造血重建及植入评价:两组患者中均未发生

表1 单倍型移植与同胞全相合移植PNH患者组间临床特征及供者情况

项目	单倍型	同胞全相合	统计量	P值
	移植组 (25例)	移植组 (15例)		
中位年龄[岁, M(范围)]	29(6~54)	33(21~48)	-1.230	0.219
性别(例,男/女)	14/11	9/6		1.000
疾病类型[例(%)]				0.041
经典型PNH	5(20.0)	8(53.3)		
PNH-AA综合征	20(80.0)	7(46.7)		
诊断至移植中位时间 [月, M(范围)]	6(3~120)	11(4~240)	-1.936	0.053
供受者性别[例(%)]				0.242 0.970
男供男	9(36.0)	5(33.3)		
男供女	9(36.0)	5(33.3)		
女供女	2(8.0)	1(6.7)		
女供男	5(20.0)	4(26.7)		
供受体ABO血型[例(%)]				1.862 0.602
相合	16(64.0)	11(73.3)		
主要不合	4(16.0)	3(20.0)		
次要不合	4(16.0)	1(6.7)		
主次均不合	1(4.0)	0(0.0)		
干细胞来源[例(%)]				4.122 0.127
骨髓	1(4.0)	2(13.3)		
外周血	1(4.0)	3(20.0)		
骨髓+外周血	23(92.0)	10(66.7)		

注:PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;AA:再生障碍性贫血

早期死亡及原发植入失败,所有患者均成功植入,STR呈FDC。单倍型移植、同胞全相合移植组粒细胞植入时间分别为12(9~26)d、11(7~15)d($z = -1.845, P = 0.065$),血小板植入时间分别为19(11~75)d、13(11~25)d($z = -2.783, P = 0.027$)。单倍型移植组有3例患者出现血小板植入不良,同胞全相合移植组未发生血小板植入不良($P = 0.279$)。

3. GVHD及其他移植相关并发症:单倍型移植组与同胞全相合移植组比较,Ⅰ~Ⅳ度急性GVHD(aGVHD)发生率分别为(32.0±9.3)%、(20.0±10.3)%($\chi^2 = 0.898, P = 0.343$) (图1A),Ⅱ~Ⅳ度aGVHD发生率分别为(16.0±7.3)%、(13.3±8.8)%($\chi^2 = 0.094, P = 0.759$) (图1B),慢性GVHD(cGVHD)发生率分别为(30.7±9.8)%、(24.6±12.8)%($\chi^2 = 0.655, P = 0.418$) (图1C),中重度cGVHD发生率分别为(12.7±6.9)%、(7.1±6.9)%($\chi^2 = 0.409, P = 0.522$) (图1D)。移植过程中单倍型移植组感染发生率为32.0%(8/25),其中肺部感染3例、无明确感染灶的粒缺性感染2例、肛周感染2例、血流感染1例;同胞全相合移植组感染发生率为26.7%(4/15),其中肺部感染、无明确感染灶的粒缺性感染、肛周感染、血流感染各1例,两组感染发生率差异无统计学意义($P = 1.000$)。

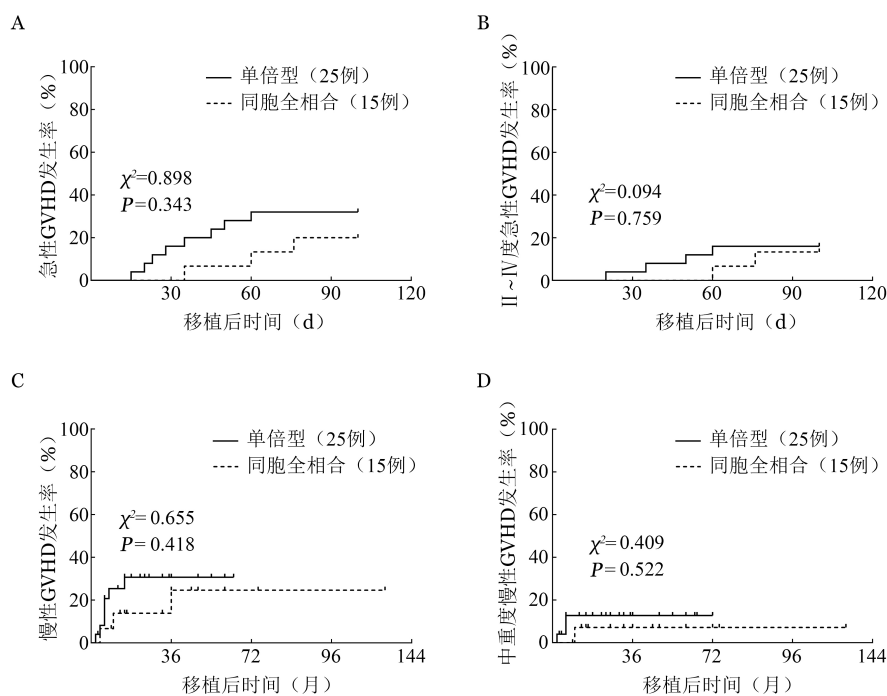
4. 移植相关死亡(TRM):单倍型移植组死亡

3例(12.0%),其中1例死于肺部感染,1例死于肺部感染合并移植相关血栓性微血管病(TA-TMA),1例患者死于GVHD;同胞全相合组死亡1例(死因为aGVHD),两组差异无统计学意义($P = 1.000$)。

5. 随访及生存:36例存活患者随访血常规基本正常,定期气单胞菌溶素前体变体(Flaer)流式细胞术检测分析外周血CD59/CD55阴性红细胞、粒细胞、单核细胞均<5%,均达到临床痊愈标准^[7],在随访期内无患者复发。单倍型移植组及同胞全相合移植组预期3年OS率分别为(86.5±7.3)%、(93.3±6.4)%($\chi^2 = 0.414, P = 0.520$),GFFS率分别为(78.3±8.6)%、(92.9±6.9)%($\chi^2 = 1.323, P = 0.250$)。

讨 论

当前PNH治疗最有效药物为人源化抗C5单抗Eculizumab,可显著减少补体介导的血管内溶血,使患者脱离输血,明显减少输血依赖和血栓事件,甚至可以部分改变PNH的自然病程^[8]。有学者推荐其作为有临床症状的经典型PNH的一线治疗^[9]。但Eculizumab治疗也存在一些缺陷,如不能改善PNH的骨髓衰竭,也无法清除PNH克隆,此外还可能增加脑膜炎球菌感染的风险^[10]。由于该药价格昂贵,并且在我国及许多国家仍无法获得,使得其推广应用具有一定障碍。allo-HSCT为唯一可以治



A: 急性GVHD; B: II~IV度急性GVHD; C: 慢性GVHD; D: 中重度慢性GVHD
图1 单倍型及同胞全相合移植后急性移植物抗宿主病(GVHD)及慢性GVHD发生情况

愈PNH的方法,对于伴有骨髓衰竭的PNH且相对年轻患者而言,可推荐allo-HSCT治疗^[11-12]。

现在有关PNH移植疗效的报道相对较少,国内PNH移植治疗仍以个案报道居多^[13-15]。国际骨髓移植登记处(IBMTR)报道1978至1995年间48例接受同胞全相合移植的PNH患者2年生存率为56%^[16]。目前样本量最大的研究是欧洲骨髓移植协作组(EBMT)报道的211例PNH患者的移植结果,其中65%患者接受同胞全相合移植,其余接受无关供者全相合移植,5年总生存为68%,主要死亡原因为感染及GVHD^[17]。随着移植技术的不断发展与完善,PNH患者接受allo-HSCT后的生存进一步改观,我们前期报道18例PNH患者进行allo-HSCT后预期5年无病生存率为(80.5±10.2)%^[2]。尽管同胞全相合供者是PNH患者进行allo-HSCT的首选,但同胞全相合供者的匮乏使得探索单倍型移植在PNH治疗中的疗效成为一种临床需要。本研究显示,单倍型移植用于治疗PNH与同胞全相合移植相比粒细胞植入时间无明显差异,单倍型移植组血小板植入时间较同胞全相合组长;两组间GVHD发生率无明显差异;单倍型移植组及同胞全相合移植组预期3年OS率分别为(86.5±7.3)%、(93.3±6.4)%($P=0.520$),GFFS率分别为(78.3±8.6)%、(92.9±6.9)%($P=0.250$),差异均无统计学意义。

PNH的allo-HSCT是通过预处理及移植物的植入来清除PNH克隆。对于PNH患者单倍型移植而言,植入失败及GVHD是面临的主要问题。当前,单倍型移植用于治疗PNH的报道较少,有关预处理尚无统一方案。本研究结果显示应用改良BUCY联合ATG的预处理方案25例患者均获得成功植入(3例患者出现血小板植入不良),提示改良BUCY联合ATG的预处理方案可以应用于PNH的单倍型移植,如何进一步改善血小板的植入尚需继续研究。单倍型移植组与同胞全相合移植组I~IV度aGVHD、II~IV度aGVHD、cGVHD及中重度cGVHD发生率差异均无统计学意义。对于PNH同胞全相合移植而言,目前仍没有统一推荐的预处理方案,现有文献报道中既有清髓性预处理方案亦有非清髓性预处理方案,但均显示出较好的植入率及清除PNH克隆的效果^[18-20]。本研究中同胞全相合移植患者采用非清髓性预处理方案,所有患者均成功植入并且PNH克隆均成功清除,说明PNH患者采用非清髓性预处理方案进行同胞全相合移植是可行的。

本研究初步结果显示,单倍型移植用于治疗PNH与同胞全相合移植相比血小板植入时间较长,除此之外,粒细胞植入时间、GVHD发生率、TRM、OS、GFFS差异均无统计学意义。提示单倍型移植对于有移植指征的PNH患者疗效确切,对于缺乏全相合供者的患者而言,可作为有价值的治疗手段。当然,本结果尚为初步研究结果,样本量相对较小、随访时间还不够长,在后续研究中还需要进一步扩大样本量、延长随访时间来得出更为可靠的结果。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(3): 276-279. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.03.024.
- [2] 陈峰, 吴德沛, 唐晓文, 等. 异基因造血干细胞移植治疗18例阵发性睡眠性血红蛋白尿症疗效分析[J]. 中华血液学杂志, 2015, 36(12):1005-1010. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2015.12.005.
- [3] Xu LP, Wang SQ, Wu DP, et al. Haplo-identical transplantation for acquired severe aplastic anaemia in a multicentre prospective study[J]. Br J Haematol, 2016, 175(2):265-274. DOI: 10.1111/bjh.14225.
- [4] 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.
- [5] Przepiora D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference of Acute GVHD Grading [J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.
- [6] Filipovich AH, Weisdorf D, Pavletic S, et al. National Institutes of Health consensus development project of criteria for clinical trials in chronic graft-versus-host disease: 1. Diagnosis and staging working group report [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2005, 11(12):945-956.
- [7] 张之南, 沈悌. 血液病诊断及疗效标准[M]. 3版. 北京: 科学出版社, 2007:51.
- [8] Hillmen P, Young NS, Schubert J, et al. The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. N Engl J Med, 2006, 355(12):1233-1243. DOI: 10.1056/NEJMoa061648.
- [9] Kelly RJ, Hill A, Arnold LM, et al. Long-term treatment with eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: sustained efficacy and improved survival [J]. Blood, 2011, 117(25):6786-6792. DOI: 10.1182/blood-2011-02-333997.
- [10] Borowitz MJ, Craig FE, Digiuseppe JA, et al. Guidelines for the diagnosis and monitoring of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria and related disorders by flow cytometry [J]. Cytometry B Clin Cytom, 2010, 78(4):211-230. DOI: 10.1002/cyto.b.20525.
- [11] Bemba M, Guardiola P, Garderet L, et al. Bone marrow

- transplantation for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Br J Haematol, 1999, 105(2):366-368.
- [12] Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Blood, 2014, 124 (18):2804- 2811. DOI: 10.1182/blood- 2014- 02- 522128.
- [13] 胡亮钉, 陈虎, 江岷. 异基因外周血造血干细胞移植治疗一例阵发性睡眠性血红蛋白尿症[J]. 中华血液学杂志, 2000, 21 (10): 552-552.
- [14] 王娴静, 陈蕾, 赛亚, 等. 异基因外周血造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿-再生障碍性贫血综合征一例[J]. 中华血液学杂志, 2011, 32 (8): 563-563. DOI: 10.3760/cma.j. issn.0253-2727.2011.08.018.
- [15] 韩利杰, 周健, 魏旭东, 等. 异基因造血干细胞移植治疗阵发性睡眠性血红蛋白尿症[J]. 白血病·淋巴瘤, 2014, 23(9):553-555. DOI:10.3760/cma.j.issn.1009-9921.2014.09.013.
- [16] Lee JL, Lee JH, Lee JH, et al. Allogeneic hematopoietic cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Eur J Haematol, 2003, 71(2):114-118.
- [17] Saso R, Marsh J, Cevreska L, et al. Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria [J]. Br J Haematol, 1999, 104(2):392-396.
- [18] Pantin J, Tian X, Geller N, et al. Long-term outcome of fludarabine-based reduced-intensity allogeneic hematopoietic cell transplantation for debilitating paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2014, 20 (9): 1435- 1439. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.05.012.
- [19] Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, et al. Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO) [J]. Haematologica, 2010, 95 (6): 983- 988. DOI: 10.3324/haematol. 2009.017269.
- [20] Patriquin CJ, Kiss T, Caplan S, et al. How we treat paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A consensus statement of the Canadian PNH Network and review of the national registry [J]. Eur J Haematol, 2018, 102(1):36-52. doi: 10.1111/ejh.13176.
- (收稿日期:2018-10-03)
(本文编辑:刘爽)

中华医学会血液学分会第十届委员会委员名单

主任委员 王建祥

前任主任委员 黄晓军

候任主任委员 吴德沛

副主任委员 胡 豫 邵宗鸿 周道斌 刘启发

常务委员(按姓氏笔画为序) 马 军 方美云 王建祥 王景文 任汉云 刘启发 吴德沛
 宋永平 张 曦 张连生 李军民 杨林花 邵宗鸿 陈协群 周剑峰 周道斌
 侯 明 侯 健 胡 豫 胡建达 黄 河 黄晓军

委员兼秘书长 肖志坚

委 员(按姓氏笔画为序) 马 军 方美云 牛 挺 王 欣 王建祥 王健民 王景文
 付 蓉 白 海 卢英豪 任汉云 江 明 纪春岩 刘 竞 刘 利 刘 林
 刘 霆 刘开彦 刘启发 刘卓刚 孙自敏 孙爱宁 朱尊民 吴广胜 吴德沛
 宋永平 张 梅 张 曦 张连生 张晓辉 李 娟 李 艳 李 薇 李 骥
 李文倩 李军民 苏雁华 杨仁池 杨同华 杨林花 沈建平 肖志坚 邵宗鸿
 陈 虎 陈协群 周剑峰 周道斌 金 洁 罗建民 姚红霞 郑 波 侯 明
 侯 健 胡 豫 胡建达 赵永强 赵维莅 赵谢兰 徐开林 梁爱斌 黄 河
 黄晓军 黄瑞滨 韩艳秋 彭志刚 曾庆曙 谭 获