

单倍型造血干细胞移植后糖皮质激素耐药急性移植物抗宿主病的危险因素分析

刘文宾^{1,2} 孙于谦¹ 张晓辉¹ 许兰平¹ 王昱¹ 闫晨华¹ 陈欢¹ 陈育红¹ 韩伟¹
王峰蓉¹ 王景枝¹ 刘开彦¹ 黄晓军¹ 莫晓冬¹

¹北京大学人民医院,北京大学血液病研究所,国家血液系统疾病临床医学研究中心,造血干细胞移植治疗恶性血液病北京市重点实验室 100044;²浙江中医药大学附属第一医院血液科,杭州 310006

通信作者:莫晓冬,Email:mx453@163.com

【摘要】 目的 分析单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)后糖皮质激素耐药急性移植物抗宿主病(GVHD)的危险因素。方法 回顾性分析2010年1月至2011年12月在北京大学血液病研究所接受haplo-HSCT后并发急性GVHD的成人急性髓系白血病/骨髓增生异常综合征患者的临床资料。结果 共有85例急性GVHD患者纳入研究,男55例,女30例,中位年龄30(19~67)岁。糖皮质激素治疗后达到完全缓解(CR)53例(62.4%),部分缓解(PR)6例(7.1%),未缓解(NR)26例(30.6%)。I/II、III/IV度急性GVHD组糖皮质激素治疗的CR率分别为66.2%(51/77)、25.0%(2/8)($\chi^2 = 3.639, P = 0.048$);累及1个、2个靶器官急性GVHD组糖皮质激素治疗的CR率分别为77.4%(48/62)、21.7%(5/23)($\chi^2 = 22.157, P < 0.001$);明尼苏达危险度积分标危、高危组糖皮质激素治疗的CR率分别为67.5%(52/77)、12.5%(1/8)($\chi^2 = 7.153, P = 0.004$)。单因素和多因素分析均显示明尼苏达危险度积分高危和移植物单个核细胞量 $\geq 8.33 \times 10^8/\text{kg}$ 是发生糖皮质激素耐药急性GVHD的独立危险因素。明尼苏达积分标危组(77例)、高危组(8例)移植后22个月总生存率分别为(90.3 \pm 3.8)%、(75.0 \pm 15.3)%($\chi^2 = 2.831, P = 0.092$);糖皮质激素治疗CR组(53例)、非CR组(32例)移植后22个月总生存率分别为(95.2 \pm 3.4)%、(78.6 \pm 7.9)%($\chi^2 = 5.287, P = 0.021$)。结论 明尼苏达危险度积分和移植物单个核细胞数可以预测haplo-HSCT后糖皮质激素耐药的急性GVHD。

【关键词】 造血干细胞移植; 移植物抗宿主病; 明尼苏达危险度积分; 糖皮质激素

基金项目:首都卫生发展科研专项(首发2018-4-4089)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.004

Risk factors analysis for steroid-resistant acute graft versus host disease after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation

Liu Wenbin^{1,2}, Sun Yuqian¹, Zhang Xiaohui¹, Xu Lanping¹, Wang Yu¹, Yan Chenhua¹, Chen Huan¹, Chen Yuhong¹, Han Wei¹, Wang Fengrong¹, Wang Jingzhi¹, Liu Kaiyan¹, Huang Xiaojun¹, Mo Xiaodong¹

¹Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, National Clinical Research Center for Hematologic Disease, Beijing Key Laboratory of Hematopoietic Stem Cell Transplantation, Beijing 100044, China; ²Department of Hematology, the First Hospital Affiliated to Zhejiang Chinese Medical University, Hangzhou 310006, China

Corresponding author: Mo Xiaodong, Email: mx453@163.com

【Abstract】 Objective To analyze the risk factors of steroid resistant acute graft-versus-host disease (aGVHD) after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT). **Methods** The clinical data of adult patients with acute myeloid leukemia (AML)/Myelodysplastic syndrome (MDS) who developed aGVHD after haplo-HSCT in Peking University Institute of Hematology from January 1st, 2010 to December 31st, 2012 were retrospectively reviewed. **Results** A total of 85 patients were enrolled in the study, including 55 males and 30 females, with a median age of 30 (19–67) years. After steroid therapy, there were 53 (62.4%), 6 (7.1%) and 26 (30.6%) patients achieved complete remission (CR), partial remission (PR) and non-remission (NR), respectively. The CR rates of the grade I/II and III/IV aGVHD by steroid therapy were 66.2% (51/77) vs 25.0% (2/8) ($\chi^2 = 3.639, P = 0.048$), respectively. The

CR rates of the patients with aGVHD involving 1 target organ and 2 target organs were 77.4% (48/62) vs 21.7% (5/23) ($\chi^2 = 22.157, P < 0.001$). The CR rates of patients with standard risk (SR) and high risk (HR) Minnesota risk score was 67.5% (52/77) vs 12.5% (1/8) ($\chi^2 = 7.153, P = 0.004$). The mononuclear cells $\geq 8.33 \times 10^8/\text{kg}$ and the HR Minnesota risk score were independent risk factors for steroid-resistant aGVHD in multivariate analysis. Between Minnesota risk score SR (77 cases) and HR (8 cases) groups, the OS rates at 22 months after transplantation were (90.3 \pm 3.8)% vs (75.0 \pm 15.3)% ($\chi^2 = 2.831, P = 0.092$). After steroid treatment for aGVHD, the OS rates at 22 months in the CR group (53 cases) and non-CR group (32 cases) were (95.2 \pm 3.4)% vs (78.6 \pm 7.9)% ($\chi^2 = 5.287, P = 0.021$) respectively.

Conclusion The Minnesota risk score and mononuclear cells count are effective tool for predicting steroid-resistant aGVHD after haplo-HSCT.

【Key words】 Hematopoietic stem cell transplantation; Graft versus host disease; Minnesota risk score; Steroid

Fund program: Capital Health Development Scientific Research Project (2018-4-4089)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.02.004

造血干细胞移植是血液恶性肿瘤最重要乃至唯一的根治手段,而单倍型供者是最重要的替代供者,随着移植技术的进步,尤其是以G-CSF诱导免疫耐受以及抗胸腺细胞球蛋白(ATG)预防移植物抗宿主病(GVHD)为基础的单倍型造血干细胞移植(haplo-HSCT)方案的提出,极大改善了haplo-HSCT患者的预后^[1-3],但急性GVHD的累积发生率仍达40%~60%,其中Ⅲ/Ⅳ度急性GVHD发生率约为10%。重度急性GVHD是导致haplo-HSCT失败的重要原因之一^[4-5],早期死亡率高达46%^[6-7]。目前糖皮质激素仍是急性GVHD的首选治疗方案,但只有约50%的患者可获得完全缓解(CR)^[8],糖皮质激素耐药的急性GVHD患者预后不佳^[9-10]。如何早期鉴别对糖皮质激素耐药的急性GVHD患者,对于改善haplo-HSCT患者的预后具有重要的临床意义。前期研究发现急性GVHD对糖皮质激素的治疗反应与初诊急性GVHD严重程度、HLA相合度、明尼苏达急性GVHD危险度积分等因素有关^[11-13]。因此本研究对85例接受含ATG预处理haplo-HSCT的急性髓系白血病(AML)/骨髓增生异常综合征(MDS)患者进行回顾性分析,探讨影响糖皮质激素治疗急性GVHD疗效的危险因素。

病例与方法

1. 病例纳入标准:本回顾性研究纳入符合以下条件的患者:①2010年1月至2011年12月在北京大学血液病研究所接受haplo-HSCT;②年龄 ≥ 18 岁;③原发病为AML或MDS;④移植后发生Ⅰ~Ⅳ度急性GVHD。本研究经北京大学人民医院伦理委员会批准。

2. 移植方案:采用改良白消安/环磷酰胺+兔抗人胸腺细胞球蛋白(rATG)方案进行预处理:阿糖胞

苷 $4 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,-10、-9 d;白消安 0.8 mg/kg 静脉滴注每6 h 1次,-8~-6 d;环磷酰胺 $1.8 \text{ g} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,-5、-4 d;司莫司汀 250 mg/m^2 口服,-3 d;rATG $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 静脉滴注,-5~-2 d。移植方案见文献[14-15]。移植物均为骨髓+外周血干细胞。

3. 急性GVHD的预防:采用环孢素A(CsA)、霉酚酸酯(MMF)及短程甲氨蝶呤(MTX)方案预防急性GVHD:CsA $2.5 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$, -9 d开始,维持全血谷浓度150~250 mg/L;MTX 15 mg/m^2 , +1 d;MTX $10 \text{ mg} \cdot \text{m}^{-2} \cdot \text{d}^{-1}$, +3、+6、+11 d;MMF 1.0 g/d , -9 d开始,中性粒细胞植活后1个月剂量减半,2~3个月停用。

4. 急性GVHD的治疗:发生急性GVHD的患者,首先维持CsA有效血药浓度,一线治疗采用甲泼尼龙 $1 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,达CR后5~7 d开始逐渐减停。治疗3 d后急性GVHD持续进展、7 d病情无变化或14 d未达CR判定为糖皮质激素耐药^[16-18],可启动巴利昔单抗、MMF、MTX等二线治疗^[16-18]。

5. 定义:急性GVHD的诊断及分级采用西雅图标准^[19]。明尼苏达急性GVHD危险度积分标准见文献[13]。疗效评估标准^[16-18]:CR:急性GVHD的表现完全消失;部分缓解(PR):至少1个器官出现改善(评分降低至少1级),其他器官情况稳定;未缓解(NR):至少1个器官出现进展(评分升高1级)。

6. 随访:随访资料来自门诊/住院病历及电话随访。总生存(OS)时间:造血干细胞回输结束至末次随访或死亡的日期。

7. 统计学处理:采用SPSS 22.0软件进行数据分析。分类变量采用 χ^2 检验或Fisher精确检验。OS率的分析采用Kaplan-Meier曲线法。多因素分析采用Cox风险比例回归模型,双侧 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 患者基本资料:本研究共纳入85例患者,男55例(64.7%),女30例(35.3%)。中位年龄30(19~67)岁。存活者中位随访时间为22(11~34)个月。患者临床资料见表1。

表1 单倍型造血干细胞移植后急性GVHD患者基线特征

临床特征	结果
性别[例(%)]	
男	55(64.7)
女	30(35.3)
年龄[岁, M(范围)]	30(19~67)
疾病类型[例(%)]	
AML	68(80.0)
M ₀	4(4.7)
M ₁	4(4.7)
M ₂	30(35.3)
M ₃	0(0)
M ₄	3(3.5)
M ₅	20(23.5)
M ₆	5(5.9)
AML伴T细胞表型	1(1.2)
粒细胞肉瘤	1(1.2)
MDS	10(11.8)
MDS转化型AML	7(8.2)
疾病危险度分层[例(%)]	
标危	
AML(CR ₁ , CR ₂)	70(82.3)
MDS(RAEB)	10(11.8)
高危	
AML(CR ₃ , NR)	5(5.9)
移植前疾病状态[例(%)]	
CR ₁	63(74.1)
CR ₂	11(12.9)
CR ₃	1(1.2)
NR	10(11.8)
供受者性别组合[例(%)]	
女供男	19(22.4)
男供男	37(43.5)
男供女	15(17.6)
女供女	14(16.5)
HLA位点不合[例(%)]	
1个位点	5(5.9)
2个位点	25(29.4)
3个位点	55(64.7)
供受者血型[例(%)]	
相合	44(51.7)
主要不合	22(25.9)
次要不合	15(17.6)
主要不合+次要不合	4(4.8)
中性粒细胞植入[d, M(范围)]	12(10~22)
血小板植入[d, M(范围)]	12(7~78)
移植物单个核细胞[×10 ⁸ /kg, M(范围)]	8.33(3.75~14.95)
移植物CD34 ⁺ 细胞[×10 ⁶ /kg, M(范围)]	2.18(1.36~6.22)

注:GVHD:移植物抗宿主病;AML:急性髓系白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;RAEB:难治性贫血合并原始细胞增多;CR₁、CR₂、CR₃分别为第1、2、3次完全缓解;NR:未缓解

2. 急性GVHD发生情况:急性GVHD中位发生时间为27(11~99)d, I、II、III、IV度急性GVHD分别为44例(51.8%)、33例(38.9%)、5例(5.9%)、3例(3.5%)。累及皮肤77例(90.6%),累及肠道28例(32.9%),累及肝脏4例(4.7%)。62例(72.9%)累及1个靶器官,23例(27.1%)累及2个及以上靶器官。明尼苏达危险度积分高危8例(9.4%),标危77例(90.6%)。糖皮质激素疗效:CR 53例(62.4%),PR 6例(7.1%),NR 26例(30.6%)。

I度急性GVHD组CR率显著高于II~IV度急性GVHD组(88.6%对34.1%, $\chi^2=26.845, P<0.001$); I/II度急性GVHD组CR率高于III/IV度急性GVHD组(66.2%对25.0%, $\chi^2=3.639, P<0.05$)。累及胃肠道、肝脏的急性GVHD患者糖皮质激素治疗CR率显著低于未累及的患者(胃肠道:35.7%对75.4%, $\chi^2=12.622, P<0.01$; 肝脏:0对65.4%, $\chi^2=4.444, P<0.05$)。1个靶器官受累的急性GVHD患者糖皮质激素治疗的CR率显著高于2个及以上靶器官受累的患者(77.4%对21.7%, $\chi^2=22.157, P<0.01$)。明尼苏达急性GVHD危险度积分标危组糖皮质激素治疗的CR率高于高危组(67.5%对12.5%, $P<0.01$)(表2)。

3. 影响糖皮质激素治疗急性GVHD疗效的因素:单因素和多因素分析均显示明尼苏达危险度积分高危和移植物单个核细胞 $\geq 8.33 \times 10^8/\text{kg}$ 是haplo-HSCT后糖皮质激素耐药急性GVHD的独立危险因素(表3)。

表2 糖皮质激素治疗单倍型造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病(GVHD)患者的疗效

指标	完全缓解[例(%)]	χ^2 值	P值
急性GVHD分度		26.845	<0.001
I度	39(88.6)		
II~IV度	14(34.1)		
累及皮肤		0.140	0.468
是	49(63.6)		
否	4(50.0)		
累及胃肠道		12.622	<0.001
是	10(35.7)		
否	43(75.4)		
累及肝脏		4.444	0.018
是	0(0)		
否	53(65.4)		
靶器官数量		22.157	<0.001
1个	48(77.4)		
≥ 2 个	5(21.7)		
明尼苏达危险度积分		7.153	0.004
标危	52(67.5)		
高危	1(12.5)		

表3 糖皮质激素治疗单倍体造血干细胞移植急性移植物抗宿主病的影响因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	HR(95% CI)	P值	HR(95% CI)	P值
患者年龄(≥ 25 岁, < 25岁)	0.543(0.171 ~ 1.726)	0.301		
移植前疾病状态(CR ₁ , 非CR ₁)	0.929(0.339 ~ 2.541)	0.885		
供受者性别组合(女供男, 其他)	1.045(0.363 ~ 3.007)	0.935		
供受者血型相合度(全合, 非全合)	0.716(0.353 ~ 2.046)	0.850		
HLA 配型不合位点数(1~2个位点, 3个位点)	1.677(0.651 ~ 4.323)	0.285		
移植物单个核细胞数($\geq 8.33 \times 10^6/\text{kg}$, < $8.33 \times 10^6/\text{kg}$)	3.352(1.325 ~ 8.482)	0.011	4.707(1.368 ~ 16.195)	0.014
移植物CD34 ⁺ 细胞数($\geq 2.18 \times 10^6/\text{kg}$, < $2.18 \times 10^6/\text{kg}$)	1.440(0.596 ~ 3.480)	0.418		
明尼苏达危险度积分(高危, 标危)	14.560(1.698 ~ 124.858)	0.015	20.418(2.143 ~ 194.507)	0.009

注:CR₁:第1次完全缓解

4. 糖皮质激素耐药对移植后生存的影响:移植后中位随访22个月,明尼苏达积分标危、高危组OS率分别为(90.3 \pm 3.8)%、(75.0 \pm 15.3)%($\chi^2 = 2.831$, $P = 0.092$)(图1)。急性GVHD糖皮质激素治疗CR组、非CR组OS率分别为(95.2 \pm 3.4)%、(78.6 \pm 7.9)%($\chi^2 = 5.287$, $P = 0.021$)(图2)。

讨 论

近年来,虽然移植技术获得了极大进步,但糖皮质激素耐药的急性GVHD依然是影响移植预后的危险因素^[20]。本研究首次在接受以ATG为基础的haplo-HSCT的患者中发现,急性GVHD严重程度、累及器官种类与糖皮质激素的疗效相关,尤其是明尼苏达积分可有效预测急性GVHD患者糖皮质激素的治疗反应。

明尼苏达急性GVHD危险度积分由MacMillan等^[13]于2012年首次提出,其通过回顾性分析1990年1月至2007年12月就诊于明尼苏达的2406例allo-HSCT患者,按照急性GVHD发病时受累器官的种类和数目,将患者划分为高危和标危;与标危患者相比,高危患者标准剂量糖皮质激素的CR+PR率较低(43%对68%, $P < 0.001$)、2年移植相关死亡率较高(51%对38%, $P < 0.001$)、2年OS率较低(40%对49%, $P < 0.03$)。2018年在第60届美国血液学年会上,明尼苏达中心通过独立队列进一步验证了该积分在同胞相合移植、非血缘移植以及脐血移植中预测糖皮质激素治疗急性GVHD的有效性,结果显示高危患者糖皮质激素治疗的有效率显著低于标危患者^[21]。近期研究发现明尼苏达危险度积分可有效预测接受环磷酰胺为基础haplo-HSCT

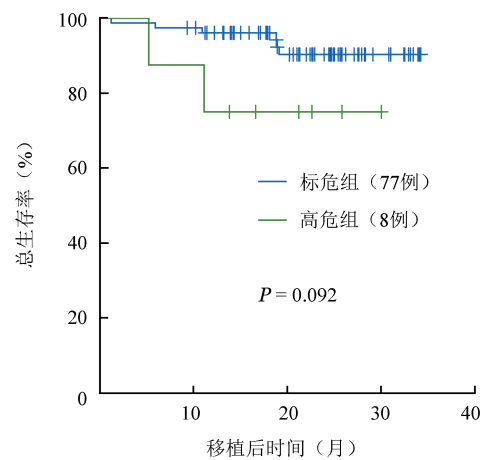


图1 明尼苏达积分标危组和高危组单倍体造血干细胞移植后总生存曲线

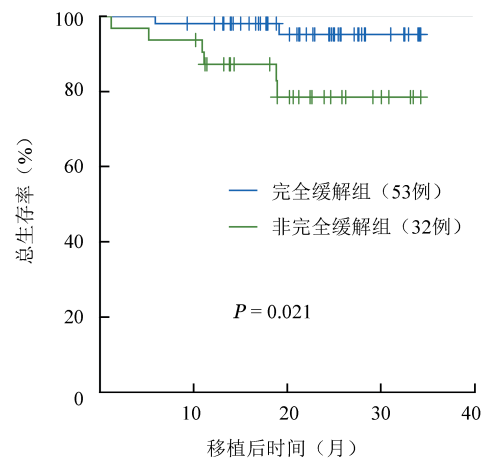


图2 急性GVHD糖皮质激素治疗完全缓解组、非完全缓解组单倍体造血干细胞移植后总生存曲线

后糖皮质激素耐药急性GVHD患者非复发死亡率(NRM)的风险^[22]。本研究中,我们首次在以ATG为基础的haplo-HSCT患者中验证了明尼苏达积分

的有效性,提示该积分的确有助于预测 haplo-HSCT 后急性 GVHD 患者的对糖皮质激素治疗反应。

既往研究发现,急性 GVHD 严重程度与糖皮质激素的治疗反应相关^[12]。本研究中,只有 25.0% 的 III/IV 度急性 GVHD 患者糖皮质激素治疗后获得 CR,提示糖皮质激素对重度急性 GVHD 的疗效不佳,如何进一步改善重度急性 GVHD 患者的预后是亟待解决的临床问题。前期研究探讨了糖皮质激素联合其他免疫抑制剂(例如 MMF)以及单克隆抗体作为重度急性 GVHD 起始治疗的疗效^[23-25],但结果显示这些联合治疗方案并不能进一步提高患者的治疗反应率并改善生存。近年来,芦可替尼、伊布替尼等新药的面世为急性 GVHD 的治疗提供了新的选择^[26-27],但这些药物在重度急性 GVHD 中的疗效尚不明确。

MacMillan 等^[11]回顾了 443 例接受标准剂量糖皮质激素治疗的急性 GVHD 患者,发现累及下消化道患者治疗反应较差(CR+PR: 42% 对 58%, $P < 0.01$)。本研究也发现,下消化道急性 GVHD 的患者存在肠道黏膜屏障的破坏,毒素持续释放入血导致体内炎症因子风暴难以控制,而肠道菌群移位又会导致继发感染而使得治疗更加困难^[28]。因此,如何优化肠道为主要表现的急性 GVHD 的治疗策略需要进一步研究。

本研究标危组 OS 率为(90.3±3.8)%,有高于高危组患者的趋势($P = 0.092$),与文献[13]结果一致。但本研究中高危组的 OS 率仍达到(75.0±15.3)%,高于文献[29]高危组的 OS 率。本中心以往研究结果显示,在 571 例 haplo-HSCT 患者中,直接死于 GVHD 仅占 6.3%^[30]。其次,我们既往应用巴利昔单抗治疗糖皮质激素耐药急性 GVHD 患者,3 年 OS 率为 51.4%^[31];低剂量 MTX 治疗糖皮质激素耐药的 I/II 度急性 GVHD,总反应率为 94.7%,2 年 OS 率达 89.5%^[32]。此外,本研究中 III/IV 度急性 GVHD 患者较少。因此,明尼苏达积分对 haplo-HSCT 患者预后的影响还需要进一步研究证实。

综上,我们发现明尼苏达危险度积分和移植物单个核细胞数量是预测 haplo-HSCT 后糖皮质激素耐药急性 GVHD 的有效工具。未来可通过多中心大样本研究并结合生物标志物对其进一步验证及优化,以期建立 haplo-HSCT 后个体化预防和治疗急性 GVHD 策略。

参考文献

- [1] Xu L, Chen H, Chen J, et al. The consensus on indications, conditioning regimen, and donor selection of allogeneic hematopoietic cell transplantation for hematological diseases in China- recommendations from the Chinese Society of Hematology [J]. J Hematol Oncol, 2018, 11 (1): 33. DOI: 10.1186/s13045-018-0564-x.
- [2] Mo XD, Zhang XH, Xu LP, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for myelodysplastic syndrome [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2017, 23 (12): 2143-2150. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.08.026.
- [3] Chang YJ, Wang Y, Mo XD, et al. Optimal dose of rabbit thymoglobulin in conditioning regimens for unmanipulated, haploidentical hematopoietic stem cell transplantation: Long-term outcomes of a prospective randomized trial [J]. Cancer, 2017, 123 (15): 2881-2892. DOI: 10.1002/encr.31182.
- [4] Deeg HJ. How I treat refractory acute GVHD [J]. Blood, 2007, 109(10): 4119-4126. DOI: 10.1182/blood-2006-12-041889.
- [5] Nassereddine S, Rafei H, Elbaheeh E, et al. Acute graft versus host disease: a comprehensive review [J]. Anticancer Res, 2017, 37(4): 1547-1555. DOI: 10.21873/anticancer.11483.
- [6] 冯茹, 刘代红, 许兰平, 等. 不同供者来源的造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病的临床特征研究 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31 (11): 732-735. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.11.004.
- [7] Huang XJ, Liu DH, Liu KY, et al. Treatment of acute leukemia with unmanipulated HLA- mismatched/haploidentical blood and bone marrow transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2009, 15 (2): 257-265. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.11.025.
- [8] 许兰平, 黄晓军. 我如何治疗造血干细胞移植后急性移植物抗宿主病 [J]. 中华血液学杂志, 2017, 38 (8): 649-655. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.08.001.
- [9] 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.
- [10] Murata M, Ikegami 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.
- [11] MacMillan ML, Weisdorf DJ, Wagner JE, et al. Response of 443 patients to steroids as primary therapy for acute graft-versus-host disease: comparison of grading systems [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2002, 8(7): 387-394.
- [12] Weisdorf D, Haake R, Blazar B, et al. Treatment of moderate/severe acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation: an analysis of clinical risk features and outcome [J]. Blood, 1990, 75(4): 1024-1030.
- [13] MacMillan ML, DeFor TE, Weisdorf DJ. What predicts high risk acute GVHD at onset?: Identification of those at highest

- risk by a novel acute GVHD risk score [J]. *Br J Haematol*, 2012, 157(6): 732-741. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09114.x.
- [14] Sun Y, Beohou E, Labopin M, et al. Unmanipulated haploidentical versus matched unrelated donor allogeneic stem cell transplantation in adult patients with acute myelogenous leukemia in first remission: a retrospective pair-matched comparative study of the Beijing approach with the EBMT database [J]. *Haematologica*, 2016, 101 (8): e352-354. DOI: 10.3324/haematol.2015.140509.
- [15] Wang Y, Chen H, Chen J, et al. The consensus on the monitoring, treatment, and prevention of leukemia relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in china [J]. *Cancer Lett*, 2018, 1(438): 63-75. DOI: 10.1016/j.canlet.2018.08.030.
- [16] 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.
- [17] Dignan FL, Amrolia P, Clark A, et al. Diagnosis and management of chronic graft-versus-host disease [J]. *Br J Haematol*, 2012, 158(1): 46-61. DOI: 10.1111/j.1365-2141.2012.09128.x.
- [18] Ruutu T, Gratwohl A, de Witte T, et al. Prophylaxis and treatment of GVHD: EBMT-ELN working group recommendations for a standardized practice [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(2): 168-173. DOI: 10.1038/bmt.2013.107.
- [19] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 consensus conference on acute GVHD grading [J]. *Bone Marrow Transplant*, 1995, 15(6): 825-828.
- [20] Westin JR, Saliba RM, De Lima M, et al. Steroid-refractory acute GVHD: predictors and outcomes [J]. *Adv Hematol*, 2011, 2011: 601953. DOI: 10.1155/2011/601953.
- [21] MacMillan ML, Holtan SG, Rashidi A, et al. Validation of minnesota acute GVHD risk score and identification of new factors associated with initial response to steroids: not all GVHD is created equal [J]. *Blood*, 2018, 132: 67. DOI: 10.1182/blood-2018-99-113085.
- [22] Mariotti J, Granata A, Bramanti S, et al. The new refined minnesota risk score for acute graft-versus-host disease predicts overall survival and non-relapse mortality after T cell-replete haploidentical stem cell transplant with post-transplant cyclophosphamide [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54 (7): 1164-1167. DOI: 10.1038/s41409-019-0453-0.
- [23] Socié G, Vigouroux S, Yakoub-Agha I, et al. A phase 3 randomized trial comparing inolimomab vs usual care in steroid-resistant acute GVHD [J]. *Blood*, 2017, 129 (5): 643-649. DOI: 10.1182/blood-2016-09-738625.
- [24] Nadeau M, Perreault S, Seropian S, et al. The use of basiliximab-infliximab combination for the treatment of severe gastrointestinal acute GVHD [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (2): 273-276. DOI: 10.1038/bmt.2015.247.
- [25] Martin PJ, Rizzo JD, Wingard JR, et al. First- and second-line systemic treatment of acute graft-versus-host disease: recommendations of the American Society of Blood and Marrow Transplantation [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2012, 18 (8): 1150-1163. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.04.005.
- [26] Khandelwal P, Teusink-Cross A, Davies SM, et al. Ruxolitinib as salvage therapy in steroid-refractory acute graft-versus-host disease in pediatric hematopoietic stem cell transplant patients [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2017, 23 (7): 1122-1127. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.03.029.
- [27] Jaglowski SM, Blazar BR. How ibrutinib, a B-cell malignancy drug, became an FDA-approved second-line therapy for steroid-resistant chronic GVHD [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (15): 2012-2019. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018013060.
- [28] Naymagon S, Naymagon L, Wong SY, et al. Acute graft-versus-host disease of the gut: considerations for the gastroenterologist [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2017, 14 (12): 711-726. DOI: 10.1038/nrgastro.2017.126.
- [29] Holtan SG, DeFor TE, Panoskaltis-Mortari A, et al. Amphiregulin modifies the Minnesota Acute Graft-versus-Host Disease Risk Score: results from BMT CTN 0302/0802 [J]. *Blood Adv*, 2018, 2 (15): 1882-1888. DOI: 10.1182/bloodadvances.2018017343.
- [30] Yan CH, Xu LP, Wang FR, et al. Causes of mortality after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation and the comparison with HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51 (3): 391-397. DOI: 10.1038/bmt.2015.306.
- [31] Wang JZ, Liu KY, Xu LP, et al. Basiliximab for the treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (5): 1928-1933. DOI: 10.1016/j.transproceed.2011.03.044.
- [32] Huang XJ, Jiang Q, Chen H, et al. Low-dose methotrexate for the treatment of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36(5): 343-348. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705034.

(收稿日期:2019-05-12)

(本文编辑:徐茂强)