

亲属单倍型与同胞全合异基因造血干细胞移植后患者出血性膀胱炎的临床特征比较

郑凤美 付海霞 韩婷婷 王峰蓉 王景枝 陈瑶 闫晨华 张圆圆
韩伟 陈育红 陈欢 王昱 张晓辉 刘开彦 黄晓军 许兰平

【摘要】 目的 比较亲属单倍型供者(HID)和同胞全合供者(MSD)异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后患者出血性膀胱炎(HC)的发生率及临床特征。**方法** 对2011年1月至2012年12月接受清髓性预处理行allo-HSCT的609例恶性血液病患者(HID组406例、MSD组203例)中发生HC的病例进行回顾性分析,对两组患者HC的发生率及临床特征进行比较。**结果** HID组和MSD组发生HC者分别为183例和17例,累积发生率分别为(45.6±2.5)%和(8.5±2.0)%($\chi^2=77.331, P<0.001$),重度HC(Ⅲ~Ⅳ度)累积发生率分别为(11.2±1.9)%和(2.1±1.1)%($\chi^2=12.883, P<0.001$),前者均显著高于后者,差异有统计学意义。两组患者HC发生的中位时间分别为移植后27(0~177)d和29(6~72)d($P=0.766$),HC持续中位时间分别为21(3~157)d和13(5~67)d($P=0.182$),治疗总有效率分别为69.9%和70.6%($\chi^2=0.003, P=1.000$),差异均无统计学意义。**结论** HID组移植后HC发生率和重度HC发生率均较MSD组增高,两组患者HC发生和持续的中位时间及临床疗效差异均无统计学意义。

【关键词】 膀胱炎; 造血干细胞移植; 单倍型; 同胞全合

基金项目:国家自然科学基金(81370666);国家自然科学基金重点项目(81230013);国家自然科学基金创新研究群体科学基金(81621001)

Comparison of clinical features of hemorrhagic cystitis after haploidentical and matched sibling donor allogeneic hematopoietic stem cell transplantation Zheng Fengmei, Fu Haixia, Han Tingting, Wang Fengrong, Wang Jingzhi, Chen Yao, Yan Chenhua, Zhang Yuanyuan, Han Wei, Chen Yuhong, Chen Huan, Wang Yu, Zhang Xiaohui, Liu Kaiyan, Huang Xiaojun, Xu Lanping. Institute of Hematology, People's Hospital, Peking University, Beijing 100044, China
Corresponding author: Xu Lanping, Email: lpxu_0415@sina.com

【Abstract】 Objective To compare incidence and clinical features of hemorrhage cystitis (HC) after haploidentical donor (HID) allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) and matched sibling donor (MSD) HSCT. **Methods** Medical records of 609 (including 406 HID-HSCT and 203 MSD-HSCT cases) hematologic malignancies patients treated with HSCT undergoing myeloablative conditioning regimen from January 2011 to December 2012 were analyzed retrospectively. **Results** HC occurred 183 in HID and 17 ones in MSD respectively. The cumulative incidence of HC in HID group was higher than in MSD group [(45.6±2.5)% vs (8.5±2.0)%], $\chi^2=77.331, P<0.001$, and the cumulative incidence of severe HC (grade 3-4) in HID cases was also higher than in MSD ones [(11.2±1.9)% vs (2.1±1.1)%], $\chi^2=12.883, P<0.001$. All HCs were occurred within 180 days in both groups. The median time to onset in two groups were 27 days after HSCT (range 0-177 days) and 29 days after HSCT (range 6-72 days) respectively ($P=0.766$). The median duration of HC in two groups were 21 days (range 3-157 days) and 13 days (range 5-67 days), respectively ($P=0.182$). The total efficiency of treatment in two groups were 69.9% and 70.6% respectively ($\chi^2=0.003, P=1.000$). **Conclusion** The cumulative incidences of HC and severe HC were higher in HID cases than in MSD ones. The median time to onset and median duration of HC and therapeutic outcome between HID and MSD were comparable.

【Key words】 Cystitis; Hematopoietic stem cell transplantation; Haploidentical; Matched

sibling

Fund programs: National Natural Science Foundation of China (81370666); The Key Program of National Natural Science Foundation of China (81230013); The Foundation for Innovative Research Groups of the National Natural Science Foundation of China (81621001)

出血性膀胱炎(hemorrhage cystitis, HC)是异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation, allo-HSCT)后常见的早期并发症,表现为尿频、尿急、尿痛、镜下或肉眼血尿^[1]。治疗上需要水化、碱化尿液,部分患者需要抗病毒治疗,重者甚至需要膀胱冲洗、膀胱动脉栓塞、膀胱造瘘等外科治疗手段干预,HC的发生不同程度地影响了患者的生活质量。在中国有越来越多的患者行亲属单倍型供者(haploidentical donor, HID)allo-HSCT,而国内外尚无研究比较HID和同胞全合供者(matched sibling donor, MSD)allo-HSCT后HC的临床规律。我们对2010年和2011年在我院接受allo-HSCT的609例患者中发生HC的情况进行总结,对接受HID和MSD的两组患者HC的发生率和临床特征进行比较。

病例与方法

1. 病例:以2010年1月至2011年12月于我院接受骨髓性预处理行allo-HSCT的609例恶性血液病患者为研究对象,其中HID组406例、MSD组203例。

2. 预处理方案和移植抗宿主病(GVHD)的预防:MSD组予改良的白消安/环磷酰胺(Bu/Cy)方案预处理,HID组予Bu/Cy+抗人胸腺细胞球蛋白(ATG)方案预处理^[2]。采用环孢素A+短程甲氨蝶呤+吗替麦考酚酯方案进行GVHD的预防,具体方案按我院常规执行。

3. 移植危险度分层:高危定义为:移植前急性白血病患者处于第1次或第2次缓解期、但有着Ph染色体等不良细胞遗传学标志,≥第3次缓解期,未缓解或复发状态;慢性髓性白血病(CML)病例处于非第1次慢性期。余病例定义为标危^[3]。

4. HC的诊断、分型与分度:参照文献[1]标准进行诊断,镜下或肉眼血尿,伴或不伴尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状,并排除泌尿系感染、结石、肿瘤等。按发生时间分为早发型HC(EOHC)(预处理期间及其后72 h内发生)和迟发型HC(LOHC)(预处理结束72 h后发生)^[4]。按出血分为4度:镜下血尿为I度;肉眼血尿为II度;肉眼血尿伴血块为III

度;血块梗阻尿道为IV^[5]。I度和II度定义为轻度,III度和IV度定义为重度^[6]。

5. HC的防治和缓解判定:所有患者输注供者干细胞后均采用荧光实时PCR方法监测血清CMV-DNA,每周1~2次至移植后100 d,同时送检尿细菌及真菌培养。

预防方案:应用环磷酰胺期间充分水化,每日补液量3 L/m²,维持24 h输注;碱化尿液,5%碳酸氢钠80 ml每6 h静脉输注1次,使尿pH值在7~8之间;强迫利尿,呋塞米20 mg每6 h小壶给药。

治疗方案:所有病例均接受水化、碱化尿液、短时间抗生素及一般支持治疗;症状无改善者和(或)合并CMV感染者,予减少免疫抑制剂和更昔洛韦或膦甲酸钠抗病毒的一线治疗;对于部分重度HC患者,给予膀胱冲洗、高压氧治疗以及动脉栓塞、膀胱造瘘等外科干预等二线治疗。合并GVHD者同时接受抗GVHD治疗;对于经验性抗病毒治疗后血CMV-DNA阴性但仍有HC症状者,给予地塞米松7.5 mg/d治疗^[7]。

HC完全缓解的判定:尿频、尿痛、尿急等膀胱刺激症状消失,无肉眼血尿及镜下血尿。

6. 随访:以检索病历方式获取随访数据,随访截止时间为2016年10月31日。

7. 统计学处理:应用SPSS 20.0软件进行统计学分析。连续性变量的比较采用Mann-Whitney U检验,率的比较采用 χ^2 检验。累积发生率采用Kaplan-Meier法。采用Cox回归模型进行单因素分析, $P < 0.1$ 的进入多因素分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 临床特征:609例患者中发生HC者共计200例,其中HID组183例,MSD组17例。疾病分类包括:急性淋巴细胞白血病/非霍奇金淋巴瘤(ALL/NHL)82例,急性髓系白血病(AML)85例,CML17例,骨髓增生异常综合征(MDS)10例,急性双表型白血病(ABL)5例,慢性粒-单核细胞白血病(CMML)1例。发生HC的患者中,HID组有1例白细胞未植活、16例血小板未植活,MSD组病例白血

胞均植活、有1例血小板未植活。随访中位时间为889(2~2 254)d。两组患者的临床特征见表1。HID组中应用ATG总量6 mg/kg的有36例,10 mg/kg的有147例。

2. 两组患者HC的临床特征比较:两组患者的HC均发生于移植后180 d内。发生HC的200例患者中,除HID组2例患者为EOHC(分别在输注供者骨髓干细胞的第1天和输注供者外周干细胞的第2天时发生)外,余198例患者均为LOHC。HID和MSD组患者HC的累积发生率分别为(45.6±2.5)%和(8.5±2.0)%($\chi^2=77.331, P<0.001$)(图1),重度HC(Ⅲ~Ⅳ度)累积发生率分别为(11.2±1.9)%和(2.1±1.1)%($\chi^2=12.883, P<0.001$)(图2),前者均显著高于后者,差异有统计学意义。HID组中ATG 6 mg/kg亚组和10 mg/kg亚组HC累积发生率分别为(52.4±6.1)%和(44.2±2.7)%,差异无统计学意义($\chi^2=1.421, P=0.233$)。

HID和MSD组患者HC发生的中位时间分别为移植后27(0~177)d和29(6~72)d($P=0.766$),HC持续中位时间分别为21(3~157)d和13(5~67)d($P=0.182$),差异均无统计学意义。HC发生时HID组血小板已植入病例占70.9%,MSD组占64.7%($\chi^2=0.284, P=0.587$)。

3. 危险因素分析:对所有患者年龄、性别、HLA不合位点数、疾病诊断、移植前恶性血液病危险度

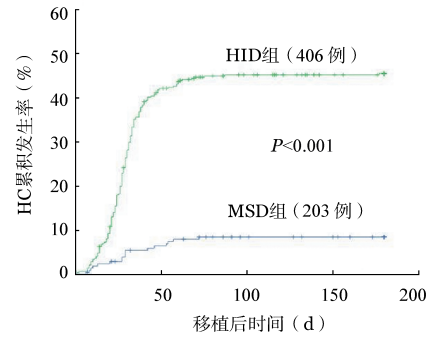


图1 单倍型供者(HID)和同胞全合供者(MSD)组患者出血性膀胱炎(HC)累积发生率

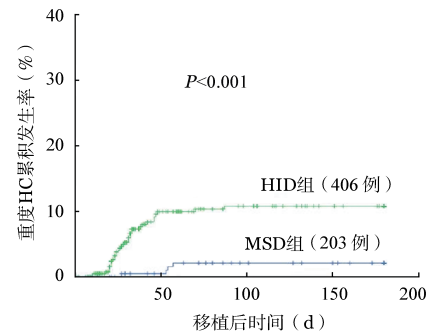


图2 单倍型供者(HID)和同胞全合供者(MSD)组患者重度出血性膀胱炎(HC)累积发生率

表1 发生出血性膀胱炎(HC)的两组患者的临床特征比较

临床特征	HID组(183例)	MSD组(17例)	P值
男性[例(%)]	121(66.1)	13(76.5)	0.590
年龄[岁, M(范围)]	26(4~58)	41(18~59)	0.000
疾病分类[例(%)]			0.911
ALL/NHL	74(40.4)	8(47.1)	
AML	79(43.2)	6(35.3)	
CML	16(8.7)	1(5.9)	
MDS	9(4.9)	1(5.9)	
ABL	4(2.2)	1(5.9)	
CMML	1(0.5)	0	
供受者性别相合[例(%)]	105(57.4)	10(58.8)	1.000
ABO血型相合[例(%)]	93(50.8)	11(64.7)	0.318
MNC输注[$\times 10^8$ /kg, M(范围)]	8.08(2.44~14.50)	7.68(3.05~13.13)	0.206
白细胞植入时间[d, M(范围)]	12(10~33)	14(11~24)	0.004
血小板植入时间[d, M(范围)]	14(6~632)	13(10~71)	0.996
HC分度[例(%)]			0.914
I度	54(29.5)	4(23.5)	
II度	93(50.8)	9(52.9)	
III度	30(16.4)	3(17.7)	
IV度	6(3.3)	1(5.9)	

注:HID:单倍型供者;MSD:同胞全相合供者;ALL:急性淋巴细胞白血病;NHL:非霍奇金淋巴瘤;AML:急性髓系白血病;CML:慢性髓性白血病;MDS:骨髓增生异常综合征;ABL:急性双表型白血病;CMML:慢性粒单细胞白血病;MNC:单个核细胞

分层、供受者的性别是否相合、ATG应用、ATG用量、输注MNC量、白细胞及血小板植入时间、有无急性GVHD及CMV等因素进行单因素分析。单因素分析结果显示,年龄<30岁、ATG应用、白细胞及血小板植入时间≤13 d、急性GVHD发生及CMV血症与HC发生相关(P 值均<0.001)(表2)。将上述因素纳入多因素分析,结果显示ATG应用($HR=2.234$, $95\%CI\ 1.560\sim3.200$, $P=0.000$)和CMV血症($HR=4.034$, $95\%CI\ 2.907\sim5.597$, $P=0.000$)是影响HC发生的独立危险因素。

4. 高危因素对两组患者HC发生的影响比较: HID和MSD组患者合并CMV血症者HC的发生率分别为51.6%(144/279)和40.9%(9/22)($\chi^2=0.935$, $P=0.381$),合并急性GVHD者HC的发生率分别为49.6%(112/226)和42.9%(12/28)($\chi^2=0.448$, $P=0.552$),差异均无统计学意义。

5. 两组患者HC疗效比较: HID和MSD组比

较,①仅予水化、碱化、利尿、抗生素治疗等一般支持治疗后,两组患者HC完全缓解率分别为21.3%(39/183)、41.2%(7/17)($\chi^2=3.466$, $P=0.074$);②一般支持治疗+减少免疫抑制剂+抗病毒治疗的一线治疗后,两组患者HC完全缓解率分别为54.1%(99/183)和58.8%(10/17)($\chi^2=0.140$, $P=0.802$);③经过一线治疗无效、血CMV-DNA阴性、或经抗病毒治疗后CMV-DNA转阴病例予糖皮质激素治疗,两组患者HC完全缓解率分别为65.6%(63/96)和71.4%(5/7)($\chi^2=0.098$, $P=1.000$);差异均无统计学意义。

HID组有6例接受了膀胱冲洗治疗,1例接受了高压氧治疗,3例接受了外科干预(分别为髂动脉栓塞1例、膀胱动脉栓塞1例、膀胱镜下血块清除+膀胱造瘘1例)。MSD组有1例接受了膀胱冲洗治疗,无接受高压氧治疗或外科干预的病例。

HID和MSD组患者一线治疗+二线治疗的总有效率分别为69.9%和70.6%($\chi^2=0.003$, $P=1.000$),差

表2 影响出血性膀胱炎(HC)发生的单因素分析

影响因素	发生/未发生HC (例)	HR	95%CI	P值	影响因素	发生/未发生HC (例)	HR	95%CI	P值
性别		0.904	0.673~1.214	0.502	ATG应用		2.607	2.033~3.344	0.000
男	134/259				无	17/186			
女	66/150				有	183/223			
年龄		0.598	0.452~0.793	0.000	ATG用量		1.246	0.865~1.794	0.238
<30岁	117/180				1.5 mg/kg×4 d	36/34			
≥30岁	83/229				2.5 mg/kg×4 d	147/189			
HLA不合位点数		0.961	0.774~1.193	0.716	MNC		0.962	0.838~1.106	0.588
3/6相合	112/124				≥8.12×10 ⁸ /kg	96/206			
4/6相合	54/81				<8.12×10 ⁸ /kg	104/203			
5/6相合	14/15				白细胞植入时间		1.372	0.402~0.718	0.000
单倍型6/6相合	3/3				≤13 d	131/195			
同胞全相合	17/186				>13 d	69/214			
疾病诊断		0.937	0.805~1.090	0.397	血小板植入时间		1.671	1.261~2.214	0.000
ALL/NHL	82/146				≤13 d	83/235			
AML	85/192				>13 d	117/174			
CML	17/38				aGVHD		2.630	1.975~3.500	0.000
MDS	10/29				有	124/130			
ABL	5/1				无	76/279			
CMML	1/3				CMV血症		4.034	2.907~5.597	0.000
危险度分层		1.289	0.930~1.788	0.128	有	153/148			
标危	153/332				无	47/261			
高危	47/77								
供受者性别		0.967	0.731~1.280	0.816					
相合	115/230								
不合	85/179								

注: ALL: 急性淋巴细胞白血病; NHL: 非霍奇金淋巴瘤; AML: 急性髓系白血病; CML: 慢性髓系白血病; MDS: 骨髓增生异常综合征; ABL: 急性双表型白血病; CMML: 慢性粒单核细胞白血病; ATG: 抗人胸腺细胞球蛋白; MNC: 单个核细胞; aGVHD: 急性移植物抗宿主病

异无统计学意义。

HC达到完全缓解后再次出现反复(镜下血尿或肉眼血尿):HID组12例(6.6%),MSD组2例(11.8%)。HID组有2例死亡前HC未愈、2例失访,MSD组有1例失访,余患者截止至随访日期HC均完全缓解。死亡18例[HID组15例(8.2%) and MSD组3例(17.6%)],均死于其他移植相关并发症。

讨 论

文献报道allo-HSCT后HC发生率在16%~62%之间^[8-10],本单位既往数据显示HID和MSD组患者HC发生率分别为49.5%和12.6%^[6]。本研究对比了HID和MSD组患者HC的发病情况,发现两组患者HC的发生率分别为45.6%和8.5%(与既往数据相近),重度HC发生率分别为11.2%和2.1%,HID组均高于MSD组,差异有统计学意义。

HID组比MSD组患者HC发生率明显增加,其原因可能为ATG的应用及GVHD的高发生率使患者免疫重建延迟,病毒感染的机会增加。本研究中MSD组患者HC发生率为8.5%,略低于文献报道的发生率(16%~21.8%^[9-10])。尚无学者对比研究HID和MSD-HSCT中ATG对患者HC发生的影响。本研究示ATG 10 mg/kg亚组和6 mg/kg亚组中患者HC的累积发生率分别为44.2%和52.4%,多因素分析示ATG应用为影响HC发生的独立危险因素,与Fu等^[11]既往研究结果一致。但其研究中接受ATG 10 mg/kg组和6 mg/kg组患者HC的发生率分别为38.5%和16.7%,较本研究发生率低,这可能与研究的ATG 6 mg/kg组患者中采用BU+CY预处理方案者占52.7%(19/36),余近半数患者采用了含有全身照射和氟达拉滨的预处理方案有关。Salem等^[12]在仅含有氟达拉滨方案的HID-HSCT研究中发现,ATG 7.5 mg/kg组患者BK病毒(BKV)相关HC的发生率高于ATG 6 mg/kg组(分别为15%和3%)。增大ATG用量是否能增加HC发生率还需进一步研究证实。

本研究中单因素分析结果显示年龄 ≤ 30 岁为HC发生危险因素,但多因素分析中并未得出相同结论,这与张宏宇等^[6]研究结果相同。而Arai等^[13]报道单因素及多因素分析结果显示年龄 > 45 岁是HC发生的危险因素,且有研究者报道单因素分析发现年龄与HC的发生无关^[14-15],可见年龄对于HC发生的影响尚不确定。

多项研究提示HC发生可能与病毒感染有关。

在中国,CMV感染非常普遍,在人群中血清学阳性率可达95%以上^[16]。在本研究中我们的结果显示CMV血症为HC发生的独立危险因素,支持既往研究的观点^[15,17-20],但对于尿CMV-DNA阳性与HC关系并不明确。Xu等^[18]报道15例尿CMV-DNA阳性患者中有9例发生HC;马向娟等^[20]报道单因素分析示尿CMV-DNA阳性为发生HC的危险因素。Han等^[15]报道血CMV阳性发生中位时间为移植后30.5(19~52)d,而尿CMV-DNA阳性发生中位时间为移植后37(7~63)d,但未将两者进行对比。如血CMV-DNA阳性中位时间显著早于尿CMV-DNA阳性中位时间,监测血CMV-DNA较尿CMV-DNA能更早期预测HC的发生,或可以提示临床医生较早进行抗病毒治疗。相对于CMV,在西方国家中BKV感染更为常见,健康人群血清学阳性率可达82%^[21]。多家中心报道HC的发生与BKV感染密切相关,尿BKV-DNA载量增高为HC发生的危险因素之一^[15,17,22]。Han等^[15]报道在HC患者中血BKV-DNA阳性及尿BKV-DNA阳性的累积发生率分别为67.9%和66.7%,而对照组分别为9.1%和19.2%。限于回顾性研究,本研究未能常规监测尿CMV-DNA载量、血及尿BKV-DNA载量。

膀胱上皮细胞并不是急性GVHD时引起免疫损伤的经典靶器官,急性GVHD与HC的关系至今尚不明确。尽管有研究显示II~IV度急性GVHD为HC的危险因素^[6-7,18,23],但本研究中两组患者合并急性GVHD者HC的发生率差异未见统计学意义,而且虽然在单因素分析结果提示急性GVHD是发生HC的危险因素,但多因素分析未能得出同样结论。本研究中对于血CMV-DNA持续阴性、或经抗病毒治疗后血CMV-DNA转阴但仍有HC症状的患者予糖皮质激素治疗,发现两组均有70%左右的有效率,提示了免疫机制可能参与了HC的发病。

本研究中MSD组患者的HC完全缓解率仅通过一般治疗后即可达到41.2%,而HID组仅为21.3%;通过一般治疗+减少免疫抑制剂+抗病毒治疗的一线治疗,两组有效率分别为58.8%和54.1%。虽然两组一线治疗及总治疗有效率差异无统计学意义,但本研究中接受了外科干预及高压氧治疗的均为HID组病例,故对于重度HC治疗上HID组较MSD组患者可能更困难。HID组和MSD组患者发生HC的中位时间相近,持续中位时间分别为21(3~157)d和13(5~67)d,差异虽无统计学意义,但这可能与MSD组样本量少有关。

综上, HID组患者较MSD组患者HC的发生率及重度HC的发生率均增高, 但发生时间及持续时间差异无统计学意义, 两组总治疗有效率相似。对于HC的病因及治疗均有待进一步研究, 包括尿CMV和BKV、JC病毒的检测。基于中国的特殊国情, HID-HSCT已成为最常用的移植方式, 如何早期识别HC的危险因素以降低其发生率、改善疗效值得进一步探索。

参考文献

- [1] Gorczynska E, Turkiewicz D, Rybka K, et al. Incidence, clinical outcome, and management of virus-induced hemorrhagic cystitis in children and adolescents after allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2005, 11(10): 797-804.
- [2] Huang XJ, Han W, Xu LP, et al. A novel approach to human leukocyte antigen- mismatched transplantation in patients with malignant hematological disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2004, 117(12): 1778-1785.
- [3] Liu D, Huang X, Liu K, et al. Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation without in vitro T cell depletion for treatment of hematological malignancies in children[J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2008, 14(4): 469-477. DOI: 10.1016/j.bbmt.2008.02.007.
- [4] Russell SJ, Vowels MR, Vale T. Haemorrhagic cystitis in paediatric bone marrow transplant patients: an association with infective agents, GVHD and prior cyclophosphamide[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 13(5):533-539.
- [5] Droller MJ, Saral R, Santos G. Prevention of cyclophosphamide-induced hemorrhagic cystitis[J]. *Urology*, 1982, 20(3): 256-258.
- [6] 张红宇, 黄晓军, 许兰平, 等. 异基因造血干细胞移植后出血性膀胱炎发生率及其危险因素分析[J]. *中华血液学杂志*, 2007, 28(4): 243-246. DOI: 10.3760/j.issn:0253-2727.2007.04.007.
- [7] Huang XJ, Liu DH, Xu LP, et al. Immune-related late-onset hemorrhagic cystitis post allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2008, 121(18):1766-1769.
- [8] Ruggeri A, Roth-Guepin G, Battipaglia G, et al. Incidence and risk factors for hemorrhagic cystitis in unmanipulated haploidentical transplant recipients[J]. *Transpl Infect Dis*, 2015, 17(6): 822-830. DOI: 10.1111/tid.12455.
- [9] El-Zimaity M, Saliba R, Chan K, et al. Hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: donor type matters[J]. *Blood*, 2004, 103(12): 4674-4680. DOI: 10.1182/blood-2003-08-2815.
- [10] Lee GW, Lee JH, Choi SJ, et al. Hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic cell transplantation[J]. *J Korean Med Sci*, 2003, 18(2): 191-195.
- [11] Fu H, Xu L, Liu D, et al. Late-onset hemorrhagic cystitis after haploidentical hematopoietic stem cell transplantation in patients with advanced leukemia: differences in ATG dosage are key[J]. *Int J Hematol*, 2013, 98(1): 89-95. DOI: 10.1007/s12185-013-1350-8.
- [12] Salem G, Ruppert AS, Elder P, et al. Lower dose of antithymocyte globulin does not increase graft-versus-host disease in patients undergoing reduced-intensity conditioning allogeneic hematopoietic stem cell transplant[J]. *Leuk Lymphoma*, 2015, 56(4): 1058-1065. DOI: 10.3109/10428194.2014.956314.
- [13] Arai Y, Maeda T, Sugiura H, et al. Risk factors for and prognosis of hemorrhagic cystitis after allogeneic stem cell transplantation: retrospective analysis in a single institution[J]. *Hematology*, 2012, 17(4): 207-214. DOI: 10.1179/1607845412Y.0000000010.
- [14] Leung AY, Mak R, Lie AK, et al. Clinicopathological features and risk factors of clinically overt haemorrhagic cystitis complicating bone marrow transplantation[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2002, 29(6): 509-513. DOI: 10.1038/sj.bmt.1703415.
- [15] Han TT, Xu LP, Liu DH, et al. Cytomegalovirus is a potential risk factor for late-onset hemorrhagic cystitis following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Am J Hematol*, 2014, 89(1):55-61. DOI: 10.1002/ajh.23584.
- [16] Lu DP. Bone marrow transplantation in the People's Republic of China. *Chinese Bone Marrow Transplant Registry*[J]. *Bone Marrow Transplant*, 1994, 13(6): 703-704.
- [17] Uhm J, Hamad N, Michelis FV, et al. The risk of polyomavirus BK-associated hemorrhagic cystitis after allogeneic hematopoietic SCT is associated with myeloablative conditioning, CMV viremia and severe acute GVHD[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49(12): 1528-1534. DOI: 10.1038/bmt.2014.181.
- [18] Xu LP, Zhang HY, Huang XJ, et al. Hemorrhagic cystitis following hematopoietic stem cell transplantation: incidence, risk factors and association with CMV reactivation and graft-versus-host disease[J]. *Chin Med J (Engl)*, 2007, 120(19):1666-1671.
- [19] Hassan Z, Remberger M, Svenberg P, et al. Hemorrhagic cystitis: a retrospective singlecenter survey[J]. *ClinTransplant*, 2007, 21(5): 659-667.
- [20] 马向娟, 任汉云, 邱志祥, 等. 造血干细胞移植后出血性膀胱炎多因素分析[J]. *中国实验血液学杂志*, 2010, 18(4): 1007-1012.
- [21] Egli A, Infanti L, Dumoulin A, et al. Prevalence of polyomavirus BK and JC infection and replication in 400 healthy blood donors[J]. *J Infect Dis*, 2009, 199(6): 837-846.
- [22] Giraud G, Priftakis P, Bogdanovic G, et al. BK-viremia and haemorrhagic cystitis are more frequent in allogeneic haematopoietic stem cell transplant patients receiving full conditioning and unrelated- HLA- mismatched grafts[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2008, 41(8): 737-742. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705962.
- [23] Cheuk DK, Lee TL, Chiang AK, et al. Risk factors and treatment of hemorrhagic cystitis in children who underwent hematopoietic stem cell transplantation[J]. *Transpl Int*, 2007, 20(1): 73-81. DOI: 10.1111/j.1432-2277.2006.00404.x.

(收稿日期:2016-12-01)

(本文编辑:刘志红)