

供受者性别组合对急性白血病单倍体相合造血干细胞移植预后的影响

于文静 王昱 许兰平 张晓辉 刘开彦 黄晓军

【摘要】 目的 观察供受者性别组合对单倍体相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)治疗急性白血病预后的影响。方法 回顾性分析2002年4月至2014年12月在北京大学血液病研究所接受haplo-HSCT的1 160例急性白血病患者的临床资料,根据供受者性别组合分为供受者性别相合组、不合组,并进一步分为男供男、女供男、女供女、男供女4个亚组。比较各组移植后造血重建、移植物抗宿主病(GVHD)、复发、非复发死亡率(NRM)、无病生存(DFS)以及总生存(OS)情况,并行单因素及多因素分析。结果 供受者性别不合组3、5年累积NRM均高于性别相合组[21.7%(95%CI 20.4%~23.0%)对15.8%(95%CI 14.8%~16.8%), $P=0.010$;22.6%(95%CI 21.1%~24.1%)对16.8%(95%CI 15.8%~17.8%), $P=0.013$],其他预后指标差异无统计学意义。女供男组与男供男组比较,3年及5年NRM较高[25.5%(95%CI 23.2%~27.8%)对16.1%(95%CI 14.9%~17.3%), $P=0.002$;27.1%(95%CI 24.7%~29.5%)对17.3%(95%CI 15.9%~18.7%), $P=0.002$],5年DFS率、3年OS率较低[56.9%(95%CI 51.2%~63.0%)对64.4%(95%CI 60.0%~69.0%), $P=0.044$;62.6%(95%CI 57.1%~68.5%)对69.8%(95%CI 65.7%~74.2%), $P=0.045$],3年DFS率及5年OS率差异无统计学意义($P>0.05$),II~IV度急性GVHD、慢性GVHD累积发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。女供女组与男供女组比较,II~IV度急性GVHD累积发生率较高[43.9%(95%CI 40.5%~47.3%)对34.6%(95%CI 31.7%~37.5%), $P=0.047$],慢性GVHD累积发生率、复发率、NRM、DFS率、OS率差异均无统计学意义($P>0.05$)。多因素分析显示女供男性别组合是影响NRM、OS的独立危险因素。结论 女供男是haplo-HSCT治疗急性白血病预后较差的性别组合,男性患者应优先选择男性供者。

【关键词】 单倍体相合造血干细胞移植; 急性白血病; 供者选择; 预后

基金项目:国家自然科学基金重点项目(81530046、81621001);国家自然科学基金面上项目(81770189);国家重点研发计划(2017YFA0104500)

Influence of donor-recipient sex matching on outcomes of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation for acute leukemia Yu Wenjing, Wang Yu, Xu Lanping, Zhang Xiaohui, Liu Kaiyan, Huang Xiaojun. Peking University People's Hospital, Peking University Institute of Hematology, Beijing 100044, China

Corresponding author: Huang Xiaojun, Email: xjhrm@medmail.com.cn

【Abstract】 Objective To determine the influence of donor-recipient sex matching on outcome of haploidentical hematopoietic stem cell transplantation (haplo-HSCT) for acute leukemia in the setting of T-cell-replete transplants. **Methods** The retrospective study is based on 1 160 consecutive patients who received their first haplo-HSCT for acute leukemia between April 2002 and December 2014 at Peking University Institute of Hematology. The patients were divided into the sex-matched group and sex-mismatched group in terms of the recipient and donor sex. Then we conducted an analysis in four subgroups, male patients with male donors (M→M), male patients with female donors (F→M), female patients with female donors (F→F), and female patients with male donors (M→F). Transplant outcomes were measured in terms of hematopoietic recovery, acute graft versus host disease (aGVHD), relapse, nonrelapse mortality (NRM), disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) in the above four subgroups. Then univariate and multivariate analysis were conducted. **Results** There was a higher 3-year

and 5-year NRM but no difference in other transplant outcomes in sex-mismatched group when compared with the sex-matched group. F→M was compared with M→M, and the former group had higher 3-year and 5-year cumulative incidences of NRM (25.5% vs 16.1%, $P=0.002$; 27.1% vs 17.3%, $P=0.002$), decreased 5-year DFS (56.9% vs 64.4%, $P=0.044$), decreased 3-year OS (62.6% vs 69.8%, $P=0.045$). There was no significant difference in 3-year DFS and 5-year OS. There was no significant difference in grade II–IV aGVHD and cGVHD incidence. When F→F group was compared with M→F group, only a higher grade II–IV aGVHD incidence (43.9% vs 34.6%, $P=0.047$) existed. F→M was proved to be the independent risk factor influencing NRM and OS in multivariate analysis. **Conclusion** In haplo-HSCT for acute leukemia, the donor-recipient sex combination of male patients with female donors was of a poorer prognosis, so a male donor was a better choice for a male patient.

【Key words】 Haploidentical hematopoietic stem cell transplantation; Leukemia, acute; Donor selection; Prognosis

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81530046, 81621001, 81770189); National Key Research and Development Plan (2017YFA0104500)

异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)是血液系统恶性疾病的有效治疗手段,单倍体相合造血干细胞移植(haplo-HSCT)已临床应用近20年,并取得了巨大发展^[1-2]。对于急性白血病患者,无HLA全相合供者时,单倍体相合亲缘供者已成为国内最为广泛的供者来源。北京大学血液病研究所研究证实,供者性别应作为选择最佳单倍体相合供者的重要参考因素^[3]。供受者性别组合是否影响移植预后,既往已有多项相关研究但尚未达成共识,而且这些研究主要集中于HLA相合的allo-HSCT领域^[4-7],haplo-HSCT领域尚无相关报道。本研究对1160例在北京大学血液病研究所接受haplo-HSCT的急性白血病患者进行回顾性分析,并根据不同供受者性别组合进行分组,对各组GVHD发生率、复发率、非复发死亡率(NRM)、无病生存(DFS)率及总生存(OS)率进行比较。

病例与方法

1. 病例选择:以2002年41日至2014年12月31日于北京大学血液病研究所接受haplo-HSCT的1160例急性白血病患者为研究对象,所有患者均为首次接受allo-HSCT。在移植前供受者均进行高分辨HLA-A、B、DRB1位点检测并进行家系分析。急性白血病患者移植前处于第1次或第2次完全缓解期(CR₁或CR₂)定义为标危组,移植前处于多次复发后缓解期(CR_{≥3})、部分缓解(PR)及未缓解(NR)状态定义为高危组。

2. 预处理方案:预处理方案以改良BuCy+ATG(白消安/环磷酰胺+抗胸腺细胞球蛋白)方案为主^[8]。在2008年6月前,ATG剂量为2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹,此后的高危白血病患者ATG剂量为1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹;

2010年12月至2012年5月,标危白血病患者随机接受2.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹或1.5 mg·kg⁻¹·d⁻¹的ATG。

3. 造血干细胞的动员和采集:均采用G-CSF进行造血干细胞动员,动员及采集(骨髓+外周血干细胞)方案参见文献[8]。全部1160例供者采集单个核细胞(MNC)中位数为7.82(2.20~18.06)×10⁸/kg, CD34⁺细胞中位数为2.41(0.27~15.28)×10⁶/kg。

4. 移植物抗宿主病(GVHD)预防:采用环孢素A(CsA)+短程甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF)方案预防GVHD^[8]。

5. 随访:存活病例随访至2017年10月1日,所有患者的中位随访时间为1783(7~5641)d,存活患者的中位随访时间为2383(1006~5641)d。

6. 统计学处理:采用SPSS 24.0软件进行数据分析。计量资料比较采用独立样本 t 检验,计数资料比较采用 χ^2 检验。DFS、OS用Kaplan-Meier法描述其状态分布,并用Log-rank检验进行单因素预后分析。采用R软件对造血重建、GVHD发生率、复发率及NRM行竞争风险分析^[9]。对II~IV度急性GVHD(aGVHD)、复发、NRM、OS的相关因素依次进行单因素及多因素回归分析,单因素分析中 $P<0.10$ 的因素纳入多因素分析。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料:患者资料:男725例(62.5%),女435例(37.5%),中位年龄25(2~67)岁。急性淋巴细胞白血病(ALL)526例(45.3%),急性髓系白血病(AML)634例(54.7%)。标危组1030例(88.8%),高危组130例(11.2%)。ATG总量10 mg/kg组1029例(88.7%),6 mg/kg组131例(11.3%)。

供者资料：男 684 例(59.0%)，女 476 例(41.0%)，中位年龄40(11~67)岁。供受者性别相合 645 例(55.6%)，性别不合 515 例(44.4%)。HLA 相合度：3/6 相合 713 例(61.5%)，4/6 相合 341 例(29.4%)，5/6 相合 99 例(8.5%)，6/6 相合 7 例(0.6%)。男供男 447 例(38.5%)，男供女 237 例(20.4%)，女供男 278 例(24.0%)，女供女 198 例(17.1%)。供受者血型相合 647 例(55.8%)，小不合 234 例(20.2%)，大不合 279 例(24.1%)。供受者关系：父供子女 424 例(36.6%)，母供子女 260 例(22.4%)，同胞 346 例(29.8%)，子女供父母 130 例(11.2%)。

2. 移植结果：回输 MNC 中位数为 7.83 (2.20~18.06)×10⁸/kg，CD34⁺ 细胞中位数为 2.41 (0.27~15.28)×10⁶/kg。1 116 例(96.2%)患者获得粒细胞植入(ANC≥0.5×10⁹/L 连续 3 d)及血小板植入(PLT≥20×10⁹/L 连续 7 d 并脱离血小板输注)。至随访结束，769 例(66.3%)患者存活，存活患者中位随访时间为 2 383(1 006~5 641)个月，3 年 OS 率为 67.8%(95%CI 65.2%~70.6%)，5 年 OS 率为 66.1%

(95%CI 63.4%~68.9%)。

3. 供受者性别相合组及性别不合组移植结果比较：供受者性别相合组与性别不合组移植后造血重建、II~IV 度 aGVHD、慢性 GVHD(cGVHD)发生率差异无统计学意义(表 1)，3 年及 5 年累积复发率、DFS 率、OS 率差异均无统计学意义(表 2)。供受者性别不合组 3、5 年累积 NRM 均高于性别相合组[21.7%(95%CI 20.4%~23.0%)对 15.8%(95%CI 14.8%~16.8%)，P=0.010；22.6%(95%CI 21.1%~24.1%)对 16.8%(95%CI 15.8%~17.8%)，P=0.013](表 2)。

4. 男供男组及女供男组移植结果比较：男供男组及女供男组+30 d 粒细胞植入率及+90 d 血小板植入率差异均无统计学意义(P=0.295，P=0.396)，+100 d II~IV 度 aGVHD 累积发生率、3 年 cGVHD 累积发生率差异均无统计学意义(P=0.100，P=0.232)。详见表 3。

男供男组和女供男组的 3、5 年累积复发率差异均无统计学意义(P=0.307，P=0.427)。女供男组的 3、5 年累积 NRM 均高于男供男组[25.5%(95%CI

表 1 供受者性别相合组与性别不合组造血重建和 GVHD 发生率比较

组别	例数	+30 d 粒细胞 植入率(%)	+90 d 血小板 植入率(%)	+100 d II~IV 度急性 GVHD 累积发生率[% (95%CI)]	3 年慢性 GVHD
					累积发生率[% (95%CI)]
性别相合	645	99.1	89.9	34.6(32.8~36.3)	42.0(40.0~43.9)
性别不合	515	99.0	90.6	35.5(33.5~37.5)	41.8(39.7~43.9)
χ ² 值		0.031	0.159	0.102	0.005
P 值		0.861	0.690	0.749	0.945

表 2 供受者性别相合组及性别不合组复发率、非复发死亡率、无病生存率、总生存率比较[% (95%CI)]

组别	例数	3 年				5 年			
		复发率	非复发死亡率	无病生存率	总生存率	复发率	非复发死亡率	无病生存率	总生存率
性别相合	645	18.8 (17.6~20.0)	15.8 (14.8~16.8)	65.4 (61.8~69.1)	69.0 (65.5~72.7)	19.4 (18.2~20.6)	16.8 (15.8~17.8)	63.8 (60.2~67.7)	67.2 (63.6~70.9)
性别不合	515	15.9 (14.7~17.1)	21.7 (20.4~23.0)	62.4 (58.2~66.6)	66.4 (62.4~70.6)	17.3 (16.0~18.6)	22.6 (21.1~24.1)	60.1 (55.9~64.4)	64.7 (60.7~69.0)
χ ² 值		1.667	6.634	1.120	0.890	0.839	6.167	1.667	0.799
P 值		0.197	0.010	0.290	0.345	0.360	0.013	0.197	0.372

表 3 男供男与女供男组造血重建和 GVHD 发生率比较

组别	例数	+30 d 粒细胞 植入率(%)	+90 d 血小板 植入率(%)	+100 d II~IV 度急性 GVHD 累积发生率[% (95%CI)]	3 年慢性 GVHD
					累积发生率[% (95%CI)]
男供男	447	99.8	88.6	30.4(28.5~32.4)	40.1(37.8~42.4)
女供男	278	99.3	90.6	36.3(33.6~39.1)	44.6(41.7~47.5)
χ ² 值		1.098	0.722	2.713	1.426
P 值		0.295	0.396	0.100	0.232

23.2% ~ 27.8%) 对 16.1% (95% CI 14.9% ~ 17.3%), $P = 0.002$; 27.1% (95% CI 24.7% ~ 29.5%) 对 17.3% (95% CI 15.9% ~ 18.7%), $P = 0.002$ 。男供男组和女供男组的 3 年累积 DFS 率差异无统计学意义 ($P = 0.077$)。男供男组 5 年累积 DFS 率高于女供男组 [64.4% (95% CI 60.0% ~ 69.0%) 对 56.9% (95% CI 51.2% ~ 63.0%), $P = 0.044$]。男供男组 3 年累积 OS 率高于女供男组 [69.8% (95% CI 65.7% ~ 74.2%) 和 62.6% (95% CI 57.1% ~ 68.5%), $P = 0.045$]。男供男组和女供男组的 5 年累积 OS 率差异无统计学意义 ($P = 0.066$)。详见表 4。

5. 男供女组及女供女组的移植结果比较: 男供女组 +100 d aGVHD 累积发生率低于女供女组 [34.6% (95% CI 31.7% ~ 37.5%) 对 43.9% (95% CI 40.5% ~ 47.3%), $P = 0.047$]; 两组间造血重建、3 年 cGVHD 累积发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 5; 两组 3、5 年累积复发率、NRM、DFS 率、OS 率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 6。

6. 男供男组与女供男 (去除母亲供者) 组移植结果比较: 男供男组与女供男 (去除母亲供者) 组的 +30 d 粒细胞植入率及 +90 d 血小板植入率差异无统计学意义 ($P = 0.076, P = 0.923$), +100 d 内 II ~ IV 度 aGVHD 累积发生率、3 年 cGVHD 累积发生率差异均无统计学意义 ($P = 0.189, P = 0.883$), 详见表 7。两组 3、5 年累积复发率差异均无统计学意义 ($P = 0.850, P = 0.831$)。女供男组 3、5 年累积 NRM 均高于男供男组 [24.5% (95% CI 21.5% ~ 27.7%) 对 16.1% (95% CI 14.9% ~ 17.3%), $P = 0.025$; 26.3% (95% CI 23.0% ~ 29.6%) 对 17.3% (95% CI 15.9% ~ 18.7%), $P = 0.019$]。两组 3、5 年 DFS、OS 率差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 详见表 8。

7. aGVHD、NRM、OS、复发的单因素及多因素分析: 将患者年龄、供者年龄、诊断、疾病危险分层、供受者性别组合、是否为母亲供者、ATG 剂量、回输 MNC 及 CD34⁺ 细胞数纳入各预后指标的单因素分析。单因素分析结果显示, II ~ IV 度 aGVHD 的影

表 4 男供男与女供男组复发率、非复发死亡率、无病生存率、总生存率比较 [% (95% CI)]

组别	例数	3 年				5 年			
		复发率	非复发死亡率	无病生存率	总生存率	复发率	非复发死亡率	无病生存率	总生存率
男供男	447	17.7 (16.3 ~ 19.0)	16.1 (14.9 ~ 17.3)	66.2 (61.9 ~ 70.7)	69.8 (65.7 ~ 74.2)	18.3 (16.9 ~ 19.7)	17.3 (15.9 ~ 18.7)	64.4 (60.0 ~ 69.0)	67.3 (63.1 ~ 71.9)
女供男	278	14.8 (13.3 ~ 16.3)	25.5 (23.2 ~ 27.8)	59.7 (54.1 ~ 67.5)	62.6 (57.1 ~ 68.5)	16.0 (14.4 ~ 17.6)	27.1 (24.7 ~ 29.5)	56.9 (51.2 ~ 63.0)	60.6 (55.1 ~ 66.6)
χ^2 值		1.042	9.572	3.132	4.021	0.630	9.902	4.073	3.370
P 值		0.307	0.002	0.077	0.045	0.427	0.002	0.044	0.066

表 5 女供女、男供女组造血重建和 GVHD 发生率比较

组别	例数	+30 d 粒系 植入率 (%)	+90 d 血小板 植入率 (%)	+100 d II ~ IV 度急性 GVHD 累积发生率 [% (95% CI)]	3 年慢性 GVHD 累积发生率 [% (95% CI)]
女供女	198	97.5	92.9	43.9 (40.5 ~ 47.3)	46.2 (42.6 ~ 49.8)
男供女	237	98.7	90.7	34.6 (31.7 ~ 37.5)	38.6 (35.6 ~ 41.6)
χ^2 值		0.857	0.686	3.928	2.557
P 值		0.355	0.407	0.047	0.110

表 6 女供女、男供女组复发率、非复发死亡率、无病生存率、总生存率比较 [% (95% CI)]

组别	例数	3 年				5 年			
		复发率	非复发死亡率	无病生存率	总生存率	复发率	非复发死亡率	无病生存率	总生存率
女供女	198	21.2 (18.9 ~ 23.5)	15.2 (13.4 ~ 17.0)	63.6 (57.3 ~ 70.7)	67.2 (60.9 ~ 74.0)	21.8 (19.4 ~ 24.2)	15.7 (13.9 ~ 17.5)	62.5 (56.1 ~ 69.7)	66.6 (60.4 ~ 73.5)
男供女	237	17.3 (15.5 ~ 19.1)	17.3 (15.5 ~ 19.1)	65.4 (59.6 ~ 71.7)	70.9 (65.3 ~ 76.9)	18.9 (16.9 ~ 20.9)	17.3 (15.5 ~ 19.1)	63.8 (57.3 ~ 69.7)	69.5 (63.9 ~ 75.7)
χ^2 值		1.063	0.348	0.153	0.693	0.562	0.200	0.078	0.418
P 值		0.303	0.555	0.696	0.405	0.453	0.655	0.799	0.518

表7 男供男组与女供男组(去除母亲供者)造血重建和GVHD发生率比较

组别	例数	+30 d粒细胞 植入率(%)	+90 d血小板 植入率(%)	+100 d II~IV度急性GVHD 累积发生率[% (95%CI)]	3年慢性GVHD 累积发生率[% (95%CI)]
男供男	447	99.8	88.6	30.4(28.5~32.4)	40.1(37.8~42.4)
女供男	138	98.6	88.3	24.6(23.1~26.2)	39.4(33.6~45.2)
χ^2 值		3.158	0.009	1.722	0.022
P值		0.076	0.923	0.189	0.883

表8 男供男组与女供男组(去除母亲供者)复发率、非复发死亡率、无病生存率、总生存率比较[% (95% CI)]

组别	例数	3年				5年			
		复发率	非复发死亡率	无病生存率	总生存率	复发率	非复发死亡率	无病生存率	总生存率
男供男	447	17.7 (16.3~19.0)	16.1 (14.9~17.3)	66.2 (61.9~70.7)	69.8 (65.7~74.2)	18.3 (16.9~19.7)	17.3 (15.9~18.7)	64.4 (60.0~69.0)	67.3 (63.1~71.9)
女供男	138	17.0 (14.7~19.3)	24.5 (21.5~27.7)	58.5 (50.9~67.5)	62.3 (54.7~70.9)	17.5 (15.2~19.8)	26.3 (23.0~29.6)	56.2 (48.4~65.2)	60.7 (53.0~69.4)
χ^2 值		0.036	5.023	2.726	2.727	0.046	5.457	3.024	2.039
P值		0.850	0.025	0.099	0.099	0.831	0.019	0.082	0.153

响因素为患者年龄、供者年龄、疾病危险分层及母亲供者,复发的影响因素为疾病诊断、疾病危险分层及HLA相合程度,NRM的影响因素为疾病诊断、疾病危险分层及性别组合,OS的影响因素为疾病诊断、疾病危险分层及性别组合。多因素分析结果显示,女供男性别组合、疾病诊断(ALL)、疾病危险分层(高危)为NRM和OS的共同独立危险因素,母亲供者、疾病危险分层(高危)为II~IV度aGVHD的独立危险因素,详见表9。

讨 论

Flowers等^[4]报道女供男较其他性别组合有更高的aGVHD、cGVHD发生率且对cGVHD的影响更显著。Randolph等^[5]报道女供男同胞全相合移植的II~IV度aGVHD发生率更高、复发率更低,但OS并无优势。Kongtim等^[6]报道,女供男性别组合可显著降低AML的复发率(42.5%对55.2%, $P=0.045$),但OS率并无明显改善。Loren等^[7]的研究结果显示女供男组合可增加GVHD的发生率,而对移植后复发无影响。以上研究结论均局限于非血缘HLA相合或同胞相合allo-HSCT。对于采用G-CSF和ATG诱导免疫耐受的非体外去T细胞模式(北京方案)的haplo-HSCT,尚无此方面研究报道。本研究显示,采用该方案进行haplo-HSCT治疗急性白血病,供受者性别不合组NRM显著高于性别相合组,我们考虑与女供男组NRM高于男供男组,而男供女组与女供女组NRM差异无统计学意义有

表9 急性白血病患者单倍体相合造血干细胞移植后II~IV度急性GVHD发生率、复发率、非复发死亡率、总生存影响因素的多因素分析

	HR(95%CI)	P值
II~IV度急性GVHD发生率		
患者年龄	0.985(0.973~0.997)	0.014
危险分层(低危/高危)	1.734(1.174~2.560)	0.006
母亲供者(否/是)	1.887(1.164~3.061)	0.010
复发率		
诊断(AML/ALL)	1.424(1.088~1.865)	0.010
危险分层(低危/高危)	4.810(3.537~6.540)	<0.001
非复发死亡率		
诊断(AML/ALL)	1.528(1.163~2.008)	0.002
危险分层(低危/高危)	2.350(1.662~3.325)	<0.001
性别组合		
女供男	1	0.005
男供男	0.621(0.451~0.855)	0.003
男供女	0.609(0.416~0.892)	0.011
女供女	0.567(0.373~0.861)	0.008
总生存率		
诊断(AML/ALL)	1.326(1.085~1.620)	0.006
危险分层(低危/高危)	3.528(2.779~4.478)	<0.001
性别组合		
女供男	1	0.099
男供男	0.770(0.599~0.991)	0.042
男供女	0.711(0.527~0.960)	0.026
女供女	0.789(0.580~1.072)	0.130

注:AML:急性髓系白血病;ALL:急性淋巴细胞白血病

关;供受者性别组合对于移植预后的影响主要存在于男性患者中,女供男是预后较差的供受者性别组合,女供男组NRM较高、DFS及OS较差,II~IV度

aGVHD 发生率、复发率与男供男组差异无统计学意义；多因素分析也证实女供男组合为影响 NRM、OS 的独立危险因素；女供女组与男供女组相比，II ~ IV 度 aGVHD 发生率较高，复发率、NRM 及生存差异均无统计学意义。Kasamon 等^[10]曾报道女供男组合是影响非清髓预处理 haplo-HSCT 患者 DFS 的独立危险因素，本研究结论与之相符。

北京大学血液病研究所曾报道，母亲供者是 haplo-HSCT 供者的最后选择，母供子组合 haplo-HSCT 患者 NRM 较高、OS 率较低^[3]。本研究结果显示女供男组 NRM 高于男供男组、OS 率及 DFS 率低于男供男组。为探究此差异是否为母亲供者这一因素导致，我们将母亲供者剔除后进行预后研究，结果显示剔除母亲供者后，女供男组 3 年及 5 年 NRM、OS 率、DFS 率仍低于男供男组。本中心既往研究结果显示母亲供者是 aGVHD 发生的危险因素^[3]，本研究多因素分析结果也显示母亲供者是 aGVHD 发生的独立危险因素。

以往研究表明，女供男性别组合移植预后不佳可能与 H-Y 抗原和非母系遗传抗原(NIMA)有关^[3,11-15]。女性供者来源的移植物中含有针对 H-Y 抗原的抗体是导致女供男 GVHD 发生率增加的原因，这些抗体的产生机制尚未阐明^[11-12]。以往多项研究显示，NIMA 不合供者与非父系遗传抗原(NIPA)不合供者相比，受者具有较低的 aGVHD 发生率^[3,13-15]。

综上，本组病例资料显示女供男是 haplo-HSCT 治疗急性白血病预后较差的性别组合，男性患者应优先选择男性供者。

参考文献

- [1] 莫晓冬, 黄晓军. 替代供者造血干细胞移植在成人血液恶性肿瘤治疗中的作用[J]. 中华血液学杂志, 2014, 35(3): 262-265. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2014.03.022.
- [2] 黄晓军. 构建有中国特色的造血干细胞移植体系[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 601-602. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.001.
- [3] Wang Y, Chang YJ, Xu LP, et al. Who is the best donor for a related HLA haplotype- mismatched transplant? [J]. Blood, 2014, 124(6):843-850. DOI: 10.1182/blood-2014-03-563130.
- [4] Flowers ME, Inamoto Y, Carpenter PA, et al. Comparative analysis of risk factors for acute graft-versus-host disease and for chronic graft-versus-host disease according to National Institutes of Health consensus criteria[J]. Blood, 2011, 117(11): 3214-3219. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302109.
- [5] Randolph SS, Gooley TA, Warren EH, et al. Female donors contribute to a selective graft-versus-leukemia effect in male recipients of HLA- matched, related hematopoietic stem cell transplants [J]. Blood, 2004, 103(1):347-352. DOI: 10.1182/blood-2003-07-2603.
- [6] Kongtim P, Di Stasi A, Rondon G, et al. Can a female donor for a male recipient decrease the relapse rate for patients with acute myeloid leukemia treated with allogeneic hematopoietic stem cell transplantation? [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(4):713-719. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.12.018.
- [7] Loren AW, Bunin GR, Boudreau C, et al. Impact of donor and recipient sex and parity on outcomes of HLA- identical sibling allogeneic hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2006, 12(7):758-769. DOI: 10.1016/j.bbmt.2006.03.015.
- [8] 黄晓军, 陈育红, 韩伟, 等. 人类白细胞抗原不相合造血干细胞移植治疗白血病的临床研究[J]. 北京大学学报(医学版), 2003, 35(2): 115-118.
- [9] Scrucca L, Santucci A, Aversa F. Competing risk analysis using R: an easy guide for clinicians [J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 40(4):381-7.
- [10] Kasamon YL, Luznik L, Leffell MS, et al. Nonmyeloablative HLA- haploidentical bone marrow transplantation with high-dose posttransplantation cyclophosphamide: effect of HLA disparity on outcome [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2010, 16(4):482-489. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.11.011.
- [11] Stern M, Passweg JR, Locasciulli A, et al. Influence of donor/recipient sex matching on outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for aplastic anemia [J]. Transplantation, 2006, 82(2):218-226.
- [12] Friedrich P, Guerra-García P, Stetson A, et al. Young female donors do not increase the risk of graft-versus-host disease or impact overall outcomes in pediatric HLA- matched sibling hematopoietic stem cell transplantation [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2018, 24(1): 96- 102. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.09.014.
- [13] Ichinohe T, Uchiyama T, Shimazaki C, et al. Feasibility of HLA- haploidentical hematopoietic stem cell transplantation between noninherited maternal antigen (NIMA) - mismatched family members linked with long-term fetomaternal microchimerism [J]. Blood, 2004, 104(12):3821-3828.
- [14] van Rood JJ, Loberiza FR Jr, Zhang MJ, et al. Effect of tolerance to noninherited maternal antigens on the occurrence of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation from a parent or an HLA-haploidentical sibling [J]. Blood, 2002, 99(5): 1572-1577.
- [15] Yahng SA, Kim JH, Jeon YW, et al. A well-tolerated regimen of 800 cGy TBI- fludarabine- busulfan- ATG for reliable engraftment after unmanipulated haploidentical peripheral blood stem cell transplantation in adult patients with acute myeloid leukemia [J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2015, 21(1):119-129. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.09.029.

(收稿日期:2018-01-01)

(本文编辑:徐茂强)