

单核苷酸多态性-PCR检测供者细胞嵌合率 对年轻中危急性髓系白血病患者异基因 造血干细胞移植后的预后价值

费洋¹ 胡晓霞¹ 陈琪² 黄爱杰¹ 程辉¹ 倪雄¹ 邱慧颖¹ 高磊¹ 唐古生¹
陈洁¹ 章卫平¹ 杨建民¹ 王健民¹

¹第二军医大学附属长海医院血液科,中国人民解放军血液病研究所,上海 200433;²第二军医大学卫生统计学教研室,上海 200433

通信作者:王健民,Email:jmwangch@139.com

【摘要】 目的 探讨单核苷酸多态性(SNP)-PCR法检测异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后供者细胞嵌合率与复发的关系。**方法** 回顾性分析2010年1月至2019年1月接受allo-HSCT且无复发生存(RFS)期>90 d 105例中危组急性髓系白血病(AML)患者的临床资料。采集移植后15、30、60、90、180、270、360 d患者骨髓标本,应用SNP-PCR法检测供者细胞嵌合率。**结果** 全部105例患者中,男43例,女62例,中位年龄为38(16~60)岁。中位随访843(94~3 261)d,移植90 d后复发18例,死亡33例,存活72例。3年总生存率为(66.8±5.1)%,RFS率为(65.1±5.0)%。移植前疾病状态、移植前MRD情况、移植后90 d嵌合率均为影响RFS的独立危险因素。移植后90 d供者细胞嵌合率≤97.24%的患者复发风险显著升高[HR=6.921(95%CI 2.669~17.950),P<0.001],对复发有预警作用。**结论** SNP-PCR法对移植后患者的供者细胞嵌合率有较好的覆盖性,移植后90 d嵌合率≤97.24%的患者具有较高的复发风险。

【关键词】 造血干细胞移植; 嵌合体; 多态性; 单核苷酸; 白血病,髓样,急性

基金项目:国家自然科学基金(81530047、81870143);上海市卫生计生系统百人计划(2017BR012)

DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.004

Prognostic value of donor chimerism at + 90 days after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in young patients with intermediate-risk acute myeloid leukemia

Fei Yang¹, Hu Xiaoxia¹, Chen Qi², Huang Aijie¹, Cheng Hui¹, Ni Xiong¹, Qiu Huiying¹, Gao Lei¹, Tang Gusheng¹, Chen Jie¹, Zhang Weiping¹, Yang Jianmin¹, Wang Jianmin¹

¹Department of Hematology, Institute of Hematology, Changhai Hospital, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China; ²Department of Health Statistics, Second Military Medical University, Shanghai 200433, China

Corresponding author: Wang Jianmin, Email: jmwangch@139.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between donor chimerism and relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT). **Methods** The clinical data of 105 patients with acute myeloid leukemia (AML) who underwent allo-HSCT and recurrence-free survival > 90 days from January 2010 to January 2019 were retrospectively analyzed. The bone marrow samples were collected at 15, 30, 60, 90, 180, 270, 360 days after transplantation. Donor chimerism was detected by single nucleotide polymorphism (SNP)-PCR. **Results** Of the 105 patients, 43 cases were male and 62 cases were female, with a median age of 38 (16-60) years. Till April 2019, the median follow-up was 843 (94-3 261) days. Ninety days after transplantation, 18 cases relapsed, 33 cases died, and 72 cases survived. The 3-year overall survival (OS) rate was (66.8±5.1)%, and the recurrence-free survival (RFS) rate was (65.1±5.0)%. Pre-transplant disease status, pre-transplant minimal residual disease (MRD), and 90 day post-transplantation chimerism were independent risk factors related to RFS. The risk of recurrence was significantly increased in patients with a donor chimerism rate ≤97.24% at 90 days after transplantation [HR=6.921 (95%CI 2.669-17.950), P<0.001], which was considered as a sign of early relapse. **Conclusion** SNP-PCR is an applicable method for detecting donor chimerism in patients after

allo-HSCT. Chimerism rate equal or less than 97.24% at 90 days after transplantation predicts a higher risk of relapse.

【Key words】 Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation; Chimerism; Polymorphism; Single nucleotide; Leukemia, myeloid, acute

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81530047, 81870143); Municipal Human Resources Development Program for Outstanding Leaders in Medical Disciplines in Shanghai (2017BR012)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2019.12.004

在异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)中,供者造血干细胞植入是移植成功的标志之一^[1-2]。供者造血干细胞逐渐植入并取代原有患者血细胞的状态被称为嵌合状态(chimerism)。嵌合状态的检测方法随着造血干细胞移植的进展而演化发展。基于单核苷酸多态性(SNP)的SNP-PCR是本中心研发的供者细胞嵌合率检测方法^[3]。监测供者细胞嵌合率除了能早期判断供者细胞植入状态,和微小残留病(MRD)结合,还能早期发现患者的复发趋势,协助早期干预。为了评价移植后供者细胞嵌合率对复发的预后价值,我们回顾性分析了105例年轻(15~60岁)中危组急性髓系白血病(AML)患者的临床资料。

病例与方法

1. 病例:2010年1月至2019年1月,在我院接受allo-HSCT的105例AML患者纳入本研究。纳入标准:①年龄15~60岁;②符合欧洲白血病网(ELN)的中危组定义^[4];③移植后90 d存活且未复发。

2. 供者:HLA配型高分辨10/10位点相合同胞供者46例,亲缘HLA不全相合同胞供者18例,HLA配型高分辨10/10位点相合同胞无关供者26例,HLA不全相合同胞无关供者15例。供受者ABO血型相合同胞42例,血型不合63例。

3. 预处理方案及移植物抗宿主病(GVHD)防治:清髓性预处理(MAC)71例,减低剂量预处理(RIC)34例。MAC采用白消安(Bu)+环磷酰胺(Cy)方案。RIC采用氟达拉滨(Flu)+阿糖胞苷(Ara-C)+Bu。无关供者和亲缘HLA不全相合同胞移植在此基础上加用抗胸腺细胞球蛋白(ATG)。

GVHD预防采用环孢素A+霉酚酸酯+短程甲氨蝶呤方案^[5]。ANC $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 连续3 d为粒细胞植活;PLT $\geq 20 \times 10^9/L$ 连续7 d且脱离血小板输注为血小板植活。

4. SNP-PCR检测:于移植后15、30、60、90、180、270、360 d进行SNP-PCR检测,检测方法参照文

献^[3]。

5. MRD检测:采用多参数流式细胞术(MPFC)检测白血病相关免疫表型(LAIP)作为MRD的监测指标,抗体组合包括:CD34-PE/CD117-APC/CD45-PerCP/CD56-PE-cy7/CD2-FITC/CD7-FITC及CD34-APC/CD64-FITC/CD15-FITC/CD11c-PE/CD45-PerCP。MRD $\geq 0.1\%$ 为阳性。

6. 随访及疗效评估指标:采用电话随访、查阅病历方式收集患者生存、复发资料。参照文献^[6-7]标准评估疗效。完全缓解(CR):白血病的症状和体征消失,白细胞分类中无白血病细胞,骨髓原始粒细胞 $< 5\%$,无髓外白血病;复发:获得CR患者外周血重新出现白血病细胞或骨髓原始细胞 $\geq 5\%$ 或髓外出现白血病浸润。总生存(OS)时间:造血干细胞回输至随访截止或患者死亡日期;无复发生存(RFS)时间:造血干细胞回输至复发、随访截止或死亡的时间。

7. 统计学处理:计量资料数据以均数 $\pm$ 标准差表示,组间比较采用 t 检验。计数资料采用Fisher精确概率法分析,生存分析采用Kaplan-Meier方法,并进行Log-rank检验,检验水准 $\alpha = 0.05$,采用Cox回归模型进行多因素分析。嵌合率界值采用描绘受试者工作特征(ROC)曲线,并确定ROC曲线下面积(AUC)。通过R软件竞争风险模型计算累积复发率(CIR),以复发和非复发死亡(NRM)为竞争风险。其余分析采用SPSS 25.0软件进行。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料及移植特征:全部105例患者中,男43例,女62例,中位年龄为38(16~60)岁。中位随访时间为843(94~3 261)d。+90 d后复发18例,3年OS率为 $(66.8 \pm 5.1)\%$,RFS率为 $(65.1 \pm 5.0)\%$ 。复发组、未复发组患者一般资料及移植特征见表1。

2. 供者细胞嵌合率检测时间点的选择:针对110例中危组患者移植后15、30、60、90、180、270、

360 d嵌合率分别进行OS、RFS的单因素分析,发现移植后15、30、60 d嵌合率不是OS、RFS的影响因素。移植后90、180、360 d嵌合率为OS的影响因素,而90、180、270、360 d供者细胞嵌合率为RFS的影响因素(表2)。

3. SNP-PCR检测嵌合率:105例可评估患者移植前供受者经过定量PCR后均能找到相互差异的SNP位点,找到至少1个可区别的SNP位点105例,找到2个以上可区别SNP位点29例。

4. 影响OS、RFS的危险因素分析:单因素分析显示,患者性别、患者年龄、供者来源、供者年龄、供

者性别、血型相合/不合、预处理方案、输注单个核细胞数量、输注CD34⁺细胞数量、有无急性GVHD发生等均不是影响RFS的危险因素,患者移植前疾病状态、移植前MRD、移植后90 d供者细胞嵌合率为影响OS、RFS的因素($P < 0.05$)(表3)。多因素分析结果显示,移植前MRD阳性和移植后90 d供者细胞嵌合率是影响RFS的独立危险因素,移植前疾病状态和移植后90 d供者细胞嵌合率是影响OS的独立影响因素(表4)。

5. 移植后90 d供者细胞嵌合率对复发的预后价值:分别对移植前MRD、移植后90 d供者细胞嵌

表1 105例中危组急性髓系白血病患者的一般资料和移植特征

临床特征	复发组(18例)	未复发组(87例)	统计量	P值
性别[例(%)]			$\chi^2 = 0.109$	0.796
男	8(44.4)	35(40.2)		
女	10(55.6)	52(59.8)		
中位年龄[岁, M (范围)]	30(16~55)	39(17~60)	$t = 2.742$	0.135
移植前疾病状态[例(%)]			$\chi^2 = 4.659$	0.031
CR ₁	13(72.2)	80(92.0)		
CR ₂	5(27.8)	7(8.0)		
供者类型[例(%)]			$\chi^2 = 1.095$	0.304
亲缘供者	9(50.0)	55(63.2)		
非亲缘供者	9(50.0)	32(36.8)		
供、患者性别[例(%)]			$\chi^2 = 0.169$	0.785
相合	11(61.1)	51(58.6)		
不相合	7(38.9)	36(41.4)		
供者年龄[岁, M (范围)]	30(12~49)	37(12~61)	$t = 1.537$	0.243
HLA配型[例(%)]			$\chi^2 = 7.444$	0.114
10/10相合	11(61.1)	61(70.1)		
9/10相合	3(16.7)	13(14.9)		
8/10相合	3(16.7)	2(2.3)		
7/10相合	1(5.5)	9(10.4)		
5/10相合	0(0.0)	2(2.3)		
供、患者血型[例(%)]			$\chi^2 = 0.402$	0.790
相合	6(33.3)	35(40.2)		
不合	12(66.7)	52(59.8)		
预处理方案[例(%)]			$\chi^2 = 0.420$	0.583
RIC	7(38.9)	27(31.0)		
MAC	11(61.1)	60(69.0)		
急性GVHD[例(%)]			$\chi^2 = 0.006$	1.000
发生	4(22.2)	23(26.4)		
未发生	14(77.8)	64(73.6)		
移植前MRD阳性[阳性例数/检测例数(%)]	9/18(50.0)	13/87(14.9)	$\chi^2 = 4.183$	0.041
输注MNC细胞[$\times 10^8/\text{kg}$, M (范围)]	5.55(2.19~10.32)	5.84(1.22~13.69)	$t = 0.299$	0.464
输注CD34 ⁺ 细胞[$\times 10^6/\text{kg}$, M (范围)]	2.35(1.01~8.23)	3.85(0.79~9.56)	$t = 1.937$	0.211
移植后90 d供者细胞嵌合率[%, M (范围)]	96.99(30.41~100.00)	99.07(88.46~100.00)	$t = 3.280$	0.001
3年总生存率(%, $\bar{x} \pm s_x$)	8.6 $\pm$ 7.9	80.2 $\pm$ 4.4	$\chi^2 = 28.915$	<0.001

注:CR₁、CR₂分别为第1、2次完全缓解;RIC:减低剂量预处理;MAC:清髓性预处理。MRD:微小残留病($\geq 0.1\%$ 为阳性, $< 0.1\%$ 为阴性)。MNC:单个核细胞

表 2 急性髓系白血病患者移植后 1 年内不同时间点嵌合率对总生存率、无复发生存率影响的单因素分析

因素	总生存			无复发生存		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
+15 d 供者细胞嵌合率	1.190	0.975 ~ 1.453	0.087	1.171	0.858 ~ 1.432	0.123
+30 d 供者细胞嵌合率	1.207	0.933 ~ 1.562	0.151	1.183	0.284 ~ 1.823	0.202
+60 d 供者细胞嵌合率	1.007	0.775 ~ 1.309	0.958	1.597	0.630 ~ 4.023	0.826
+90 d 供者细胞嵌合率	0.947	0.923 ~ 0.973	<0.001	0.949	0.932 ~ 0.968	<0.001
+180 d 供者细胞嵌合率	0.956	0.937 ~ 0.975	<0.001	0.965	0.950 ~ 0.979	<0.001
+270 d 供者细胞嵌合率	0.910	0.689 ~ 1.201	0.505	0.972	0.950 ~ 0.994	0.013
+360 d 供者细胞嵌合率	0.965	0.948 ~ 0.983	<0.001	0.953	0.927 ~ 0.980	0.001

表 3 急性髓系白血病患者移植后总生存率、无复发生存率影响因素的单因素分析

因素	总生存			无复发生存		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
患者年龄(<40/≥40岁)	0.466	0.167 ~ 1.313	0.147	0.447	0.159 ~ 1.254	0.126
患者性别(男/女)	0.656	0.261 ~ 1.672	0.375	0.717	0.282 ~ 1.824	0.485
移植前疾病状态(CR ₁ /CR ₂)	3.838	1.357 ~ 10.815	0.011	3.783	1.345 ~ 10.635	0.012
供者来源(亲缘/非血缘)	1.564	0.620 ~ 3.937	0.343	1.597	0.634 ~ 4.024	0.321
供者性别(男/女)	1.104	0.432 ~ 2.851	0.838	1.145	0.444 ~ 2.935	0.780
供者年龄(<40岁/≥40岁)	0.962	0.914 ~ 1.015	0.129	0.964	0.919 ~ 1.012	0.142
血型(ABO 相合/不合)	1.051	0.392 ~ 2.811	0.920	1.168	0.438 ~ 3.120	0.756
预处理方案(RIC/MAC)	0.968	0.382 ~ 2.536	0.981	0.823	0.319 ~ 2.126	0.688
输注 MNC 细胞数	0.983	0.789 ~ 1.222	0.877	0.955	0.771 ~ 1.182	0.670
输注 CD34 ⁺ 细胞数	0.824	0.643 ~ 1.058	0.138	0.796	0.615 ~ 1.031	0.084
急性 GVHD(发生/未发生)	1.312	0.433 ~ 3.992	0.632	1.312	0.431 ~ 3.991	0.632
移植后 90 d 供者细胞嵌合率(≤97.24%/ >97.24%)	0.148	0.057 ~ 0.382	<0.001	0.144	0.056 ~ 0.375	<0.001
移植前 MRD(阳性/阴性)	0.285	0.090 ~ 0.889	0.030	0.249	0.080 ~ 0.767	0.016

注:CR₁、CR₂分别为第1、2次完全缓解;RIC:减低剂量预处理;MAC:清髓性预处理;MRD:微小残留病,≥0.1%为阳性,<0.1%为阴性

表 4 急性髓系白血病患者移植后总生存率、无复发生存率影响因素的多因素分析

因素	总生存			无复发生存		
	HR	95% CI	P 值	HR	95% CI	P 值
移植前疾病状态(CR ₁ /CR ₂)	5.759	0.924 ~ 0.983	0.038	3.440	0.679 ~ 17.438	0.129
移植前 MRD(阳性/阴性)	0.394	0.114 ~ 1.402	0.149	0.252	0.082 ~ 0.802	0.024
移植后 90 d 供者细胞嵌合率(≤97.24%/ >97.24%)	0.967	0.943 ~ 0.998	0.050	0.953	0.928 ~ 0.984	0.007

注:CR₁、CR₂分别为第1、2次完全缓解。MRD:微小残留病,≥0.1%为阳性,<0.1%为阴性

合率以及两因素联合绘制 ROC 曲线验证其对复发的预后价值。发现移植后 90 d 供者细胞嵌合率对复发有较好的预测能力(AUC 为 0.714),移植后 90 d 嵌合率联合移植前 MRD 状态及移植前疾病状态时预测能力进一步提高(AUC 为 0.724)。

通过对 ROC 曲线分析,移植后 90 d 供者细胞嵌合率的理想界值为 97.24%,≤97.24%组(27 例)的复发风险显著增高[HR = 6.921 (95% CI 2.669 ~ 17.950),P < 0.001]。

两组患者分别绘制 OS 及 RFS 生存曲线并采用

Log-rank 检验比较。移植后供者细胞嵌合率 > 97.24%组、≤97.24%组 3 年 OS 率分别为(81.7±4.6)%、(31.7±9.4)% (P < 0.001),RFS 率分别为(78.7±4.9)%、(27.8±9.1)% (P < 0.001),CIR 分别为(10.15±0.14)%、(37.04±0.92)% (P < 0.001)(图 1)。

讨 论

造血干细胞移植是中高危 AML 患者的重要治疗手段^[8-9]。然而大约 40% 的 AML 患者在移植后仍会复发^[10-11]。移植后动态监测 DC 并和 MRD 相结

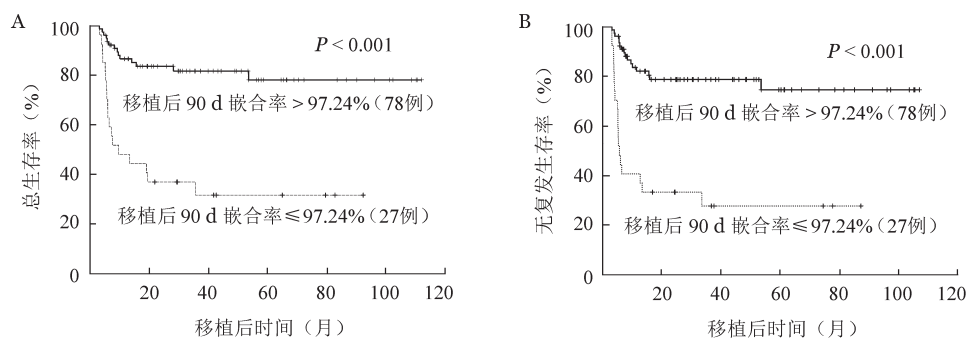


图1 移植后 90 d 嵌合率 > 97.24%、≤ 97.24% 组总生存(A)、无复发生存曲线(B)

合,可以及早预测复发,以便及时干预。

嵌合状态分析现在已经被认为是监测供者细胞移植后植入的标准之一,且几乎可以在所有 allo-HSCT 患者中进行监测^[1-2]。常用的嵌合检测方法包括限制性片段长度多态性分析、基于性别染色体特异探针的荧光原位杂交技术、基于可变串联重复序列(VNTR)和基于短串联重复序列多态性(STR)-PCR 检测。STR-PCR 是目前使用频率较高的测方法,具有高度可区别性、敏感性高和相对快速等优点^[12-13]。但其只是一种半定量方法,存在 PCR 竞争及平台期结果偏倚的缺点^[14],其 PCR 产物需进行毛细管电泳,有产物污染的可能,灵敏度为 5%~10%^[15]。本研究中我们选择我科血液学实验室 2010 年建立的 SNP-PCR 方法作为嵌合率的检测手段。本组患者均可以用 SNP-PCR 方法找到差异的遗传信息位点,阳性率达到 100%,敏感性达到 0.01%。

动态监测移植后供者嵌合率对早期预测复发有一定预测价值^[13,16-17]。在大多数研究中,供受者的混合嵌合状态与复发相关^[18-19]。移植后 6 个月内未达到完全供者嵌合的患者或供受者嵌合率持续下降的患者复发风险显著增高,早期达到移植后完全供者嵌合的患者复发风险低^[20-22]。本研究纳入 105 例年轻(15~60 岁)中危组 AML 患者,结果发现移植前疾病状态(CR₁/CR₂)、移植前 MRD 阳性及移植后 90 d 供者细胞嵌合率(≤97.24%)为影响患者 RFS 的独立危险因素。移植后 90 d 供者细胞嵌合率对复发有良好的预测价值,联合移植前 MRD 及移植前疾病状态后其预测效能增加。移植后 90 d 供者细胞嵌合率 ≤ 97.24% 组的复发风险高于嵌合率 > 97.24% 组[HR = 6.921 (95% CI 2.669~17.950), P < 0.001]。

近年来,也有研究发现不同细胞亚群嵌合水平

能更早的提示患者的复发和植入排斥风险^[23]。Lee 等^[20]回顾性分析了 378 例接受清髓性预处理的 AML/MDS 患者,其中 70% 患者(265 例)移植后 90 d~120 d 接受了分选 T 淋巴细胞的供者细胞嵌合率检测。结果发现移植后 90 d 供者淋巴细胞嵌合率 ≤ 85% 的患者 3 年复发率显著增高。国内蒋瑛等^[23]在移植后 7 d 分选不同淋巴细胞亚群,发现 T 淋巴细胞嵌合率 > 69% 提示发生 GVHD 风险增加。为简便快速获得嵌合率结果,本研究未进行细胞亚群的嵌合率分析。

在结合移植前疾病状态以及 MRD 的动态检测基础上,加强对嵌合状态的监测有助于早期鉴别移植后复发高风险的患者以便进行及时干预,防止疾病复发^[18,24]。对于移植后 90 d 供者细胞嵌合率 ≤ 97.24% 的患者,应增加检测频率,以期尽早发现复发趋势。本研究的局限性在于,样本量仍然相对较小,亦未对移植后患者各细胞亚群进行 SNP-PCR 供者细胞嵌合率检测。本研究结论仍需进行大样本前瞻性临床研究加以验证。

参考文献

- [1] Khan F, Agarwal A, Agrawal S. Significance of chimerism in hematopoietic stem cell transplantation: new variations on an old theme [J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 34 (1): 1-12. DOI: 10.1038/sj.bmt.1704525.
- [2] Huisman C, de Weger RA, de Vries L, et al. Chimerism analysis within 6 months of allogeneic stem cell transplantation predicts relapse in acute myeloid leukemia [J]. Bone Marrow Transplant, 2007, 39(5): 285-291. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705582.
- [3] 邵宇, 王健民, 龚胜兰, 等. 一种基于单核苷酸多态性位点的定量检测异基因造血干细胞移植后嵌合率的新方法 [J]. 中华血液学杂志, 2010, 31 (2): 92-96. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2010.02.005.
- [4] Döhner H, Estey E, Grimwade D, et al. Diagnosis and management of AML in adults: 2017 ELN recommendations from an

- international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129 (4): 424-447. DOI: 10.1182/blood-2016-08-733196.
- [5] Zhang WP, Wang ZW, Hu XX, et al. Preconditioning with fludarabine, busulfan and cytarabine versus standard BuCy2 for patients with acute myeloid leukemia: a prospective, randomized phase II study [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(6): 894-902. DOI: 10.1038/s41409-018-0356-5.
- [6] Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ, et al. Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia [J]. *J Clin Oncol*, 2003, 21 (24): 4642-4649. DOI: 10.1200/JCO.2003.04.036.
- [7] 中华医学会血液学分会白血病淋巴瘤学组. 成人急性髓系白血病(非急性早幼粒细胞白血病)中国诊疗指南(2017年版) [J]. *中华血液学杂志*, 2017, 38(3): 177-182. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.03.001.
- [8] Yang X, Wang J. Precision therapy for acute myeloid leukemia [J]. *J Hematol Oncol*, 2018, 11 (1): 3. DOI: 10.1186/s13045-017-0543-7.
- [9] de Witte T, Bowen D, Robin M, et al. Allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for MDS and CMML: recommendations from an international expert panel [J]. *Blood*, 2017, 129 (13): 1753-1762. DOI: 10.1182/blood-2016-06-724500.
- [10] Rashidi A, Linden MA, Percival ME, et al. Recommendations for reporting post-transplant relapse in AML [J]. *Bone Marrow Transplantation*, 2018, 53 (2): 111-113. DOI: 10.1038/bmt.2017.227.
- [11] Yafour N, Beckerich F, Bulabois CE, et al. How to prevent relapse after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation in patients with acute leukemia and myelodysplastic syndrome [J]. *Curr Res Transl Med*, 2017, 65(2): 65-69. DOI: 10.1016/j.retram.2017.06.001.
- [12] 王建增, 王健民, 章卫平. 可变数串联重复序列检测异基因外周血造血干细胞移植后植活证据的研究 [J]. *中华医学杂志*, 2000, 80 (11): 823-825. DOI: 10.3760/j.issn:0376-2491.2000.11.007.
- [13] 翟卫华, 刘庆珍, 施圆圆, 等. 异基因外周血干细胞移植后早期供者嵌合状态对预后的预测意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2018, 39 (11): 932-936. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2018.11.012.
- [14] Alizadeh M, Bernard M, Danic B, et al. Quantitative assessment of hematopoietic chimerism after bone marrow transplantation by real-time quantitative polymerase chain reaction [J]. *Blood*, 2002, 99 (12): 4618-4625. DOI: 10.1182/blood.V99.12.4618.
- [15] Baron F, Sandmaier BM. Chimerism and outcomes after allogeneic hematopoietic cell transplantation following nonmyeloablative conditioning [J]. *Leukemia*, 2006, 20 (10): 1690-1700. DOI: 10.1038/sj.leu.2404335.
- [16] Gabr H, Youssry I, El-Ansary Y, et al. Chimerism in pediatric hematopoietic stem cell transplantation and its correlation with the clinical outcome [J]. *Transpl Immunol*, 2017, 45: 53-58. DOI: 10.1016/j.trim.2017.09.004.
- [17] 唐晓文, 吴德沛, 夏学鸣, 等. 非清髓性干细胞移植患者供体细胞嵌合率的动态定量研究 [J]. *中华内科杂志*, 2004, 43(2): 98-101. DOI: 10.3760/j.issn:0578-1426.2004.02.006.
- [18] Tsirigotis P, Byrne M, Schmid C, et al. Relapse of AML after hematopoietic stem cell transplantation: methods of monitoring and preventive strategies. A review from the ALWP of the EBMT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2016, 51(11): 1431-1438. DOI: 10.1038/bmt.2016.167.
- [19] Schuurhuis GJ, Heuser M, Freeman S, et al. Minimal/measurable residual disease in AML: a consensus document from the European LeukemiaNet MRD Working Party [J]. *Blood*, 2018, 131(12): 1275-1291. DOI: 10.1182/blood-2017-09-801498.
- [20] Lee HC, Saliba RM, Rondon G, et al. Mixed T lymphocyte chimerism after allogeneic hematopoietic transplantation is predictive for relapse of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndromes [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2015, 21(11): 1948-1954. DOI: 10.1016/j.bbmt.2015.07.005.
- [21] Tang X, Alatrash G, Ning J, et al. Increasing chimerism after allogeneic stem cell transplantation is associated with longer survival time [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(8): 1139-1144. DOI: 10.1016/j.bbmt.2014.04.003.
- [22] Lamba R, Abella E, Kukuruga D, et al. Mixed hematopoietic chimerism at day 90 following allogeneic myeloablative stem cell transplantation is a predictor of relapse and survival [J]. *Leukemia*, 2004, 18 (10): 1681-1686. DOI: 10.1038/sj.leu.2403468.
- [23] 蒋瑛, 万理萍, 王椿, 等. 异基因造血干细胞移植后细胞嵌合状态动态监测的临床意义 [J]. *中华血液学杂志*, 2008, 29(10): 667-671. DOI: 10.3321/j.issn:0253-2727.2008.10.005.
- [24] Rautenberg C, Germing U, Haas R, et al. Relapse of acute myeloid leukemia after allogeneic stem cell transplantation: prevention, detection, and treatment [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (1). pii: E228. DOI: 10.3390/ijms20010228.

(收稿日期: 2019-05-10)

(本文编辑: 徐茂强)