

重型再生障碍性贫血行异基因造血干细胞移植后植入功能不良的危险因素分析

师辰燕 Mamal A 刘增慧 吴晓雄 夏凌辉 聂大年
赖永榕 段锋祺 肖浩文 蒋祖军 李勇华 肖扬

【摘要】目的 探讨重型再生障碍性贫血(SAA)患者行异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)后发生植入功能不良(PGF)的危险因素。**方法** 回顾性分析111例行allo-HSCT的SAA患者临床资料及移植情况,采用Cox比例风险模型对可能影响PGF的因素进行单因素及多因素分析。**结果** 在111例行allo-HSCT的SAA患者中,共有16例发生了PGF(14.4%)。多因素分析结果显示,非血缘供者($HR = 2.656, 95\%CI 1.204 \sim 5.858, P = 0.016$)及移植前血清铁蛋白浓度(SF) $> 1\ 000\ \mu\text{g/L}$ ($HR = 3.170, 95\%CI 1.400 \sim 7.180, P = 0.006$)是发生PGF的独立危险因素。**结论** 非血缘供者及移植前SF $> 1\ 000\ \mu\text{g/L}$ 的患者移植后容易发生PGF。

【关键词】 贫血,再生障碍性; 造血干细胞移植; 植入功能不良; 危险因素

基金项目:国家自然科学基金(81570107);广东省自然科学基金(2014A030311006);广州市健康医疗协同创新重大专项(201400000003)

Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for severe aplastic anemia Shi Chenyan*, Mamal A, Liu Zenghui, Wu Xiaoxiong, Xia Linghui, Nie Danian, Lai Yongrong, Duan Fengqi, Xiao Haowen, Jiang Zujun, Li Yonghua, Xiao Yang*. *Department of Hematology, General Hospital of Guangzhou Military Command of PLA, Southern Medical University, Guangzhou 510015, China*

Corresponding author: Xiao Yang, Email: jdxiao111@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the risk factors of poor graft function (PGF) after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation (allo-HSCT) for severe aplastic anemia (SAA). **Methods** Clinical data from 111 SAA patients who received allo-HSCT were analyzed retrospectively. Factors including age, gender, interval to transplantation, the level of serum ferritin before transplantation were analyzed by Cox multivariate regression analysis. **Results** Among the 111 patients who underwent allo-HSCT, 16 developed PGF (14.4%). Multivariate analysis showed donor type ($HR = 2.656, 95\%CI 1.204-5.858, P = 0.016$) and the level of serum ferritin before transplantation ($HR = 3.170, 95\%CI 1.400-7.180, P = 0.006$) were significant risk factors for PGF. **Conclusion** Unrelated donor transplantation and the high level of serum ferritin before transplantation are risk factors for PGF.

【Key words】 Anemia, aplastic; Hematopoietic stem cell transplantation; Poor graft function; Risk factors

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81570107); Natural Science Foundation of Guangdong Province (2014A030311006); The Health Care Major Collaborative Innovation of Guangzhou (201400000003)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.09.006

作者单位: 510015 南方医科大学附属广州军区广州总医院血液科(师辰燕、刘增慧、段锋祺、肖浩文、蒋祖军、李勇华、肖扬); 广东赛莱拉干细胞研究院(Mamal A); 解放军总医院第一附属医院血液科(吴晓雄); 华中科技大学同济医学院附属协和医院血液科(夏凌辉); 中山大学孙逸仙纪念医院血液科(聂大年); 广西医科大学附属第一医院血液科(赖永榕)

通信作者: 肖扬, Email: jdxiao111@163.com

再生障碍性贫血(AA)是一种骨髓造血衰竭综合征^[1]。目前对年龄 ≤ 35 岁且有HLA相合同胞供者的重型AA(SAA)患者,如无活动性感染和出血,首选HLA相合同胞供者异基因造血干细胞移植(allo-HSCT)。近年来随着移植技术的进步,部分免疫抑制治疗(IST)无效的年轻患者亦可尝试非血缘或单倍型allo-HSCT^[2-3]。allo-HSCT成功的关键在于患者造血功能重建与否,即外周血三系细胞迅速、持久恢复和供者干细胞顺利植入。若供者造血干细胞完全嵌合但外周血细胞数量未能恢复,即发生了植入功能不良(PGF)。目前关于PGF的临床特点、发生机制、预后及危险因素并未完全明了,而文献报道影响移植造血重建的因素主要包括供受者HLA配型是否相合、供受者血型是否相合、干细胞来源及数量、是否病毒感染、预处理方案 and 是否使用骨髓毒性药物(如更昔洛韦)等^[4-5]。本研究我们回顾性分析了111例SAA患者临床资料,探究SAA患者移植后发生PGF的危险因素。

病例与方法

1. 病例资料:回顾性分析2007年1月1日至2015年12月31日广州军区广州总医院、解放军总医院第一附属医院、华中科技大学同济医学院附属协和医院、中山大学孙逸仙纪念医院、广西医科大学附属第一医院5家单位行allo-HSCT的SAA患者共计111例,其中男66例,女45例,中位年龄21(2~56)岁。其中SAA 73例、极重型AA(VSAA) 32例、SAA-阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)6例。移植前WBC中位数为 $0.64(0.02 \sim 91.00) \times 10^9/L$, HGB中位数为 $67(1 \sim 114) g/L$, PLT中位数为 $12(1 \sim 79) \times 10^9/L$ 。移植前88例患者接受环孢素A(CsA)单药或联合其他治疗,12例接受CsA联合抗胸腺细胞球蛋白(ATG)治疗,11例仅对症治疗或无特殊处理,绝大多数患者存在输血依赖。

PGF诊断标准:①移植后超过28 d出现至少连续3 d的2系或3系血细胞减少($ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 、 $PLT < 20 \times 10^9/L$ 、 $HGB < 70 g/L$)且需要输血支持治疗;②骨髓检查提示骨髓增生程度低下;③完全供者植入;④无活动性的严重GVHD或血液学复发。PGF包括原发性PGF和继发性PGF。原发性PGF定义为患者行allo-HSCT后超过28 d血常规不完全恢复($ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 、 $PLT < 20 \times 10^9/L$);继发性PGF定义为移植后已获得造血重建的患者出现:①持续不少于30 d的2系或3系血细胞减少

($HGB < 70 g/L$ 、 $ANC < 0.5 \times 10^9/L$ 、 $PLT < 20 \times 10^9/L$);②伴随增生减低的骨髓象以及100%的骨髓嵌合状态;③不伴有严重的移植物抗宿主病(GVHD)及原发病复发^[6-7]。

2. 供者:111名供者中男60名,女51名,中位年龄34(6~57)岁。均进行HLA高分辨配型,供受者HLA位点全相合43例,1个位点不合6例,2个位点不合10例,3个及以上(最多5个)位点不合52例。无关供者移植9例;亲缘供者移植102例,其中同胞全相合37例,同胞不全相合16例,单倍型49例。供受者性别一致47例,性别不一致64例,其中男供女34例,女供男30例。供受者ABO血型相合72例,ABO血型不相合39例,其中主要不合17例,次要不合15例,主次均不合7例。

3. 移植方案:48例患者预处理方案为氟达拉滨(Flu)+环磷酰胺(Cy)+ATG(法国赛诺菲公司产品),21例预处理方案为白消安(Bu)+Cy+ATG,37例预处理方案为Cy+ATG,3例预处理方案为Flu+Bu+Cy+ATG,其他方案者2例。71例接受骨髓联合外周造血干细胞移植,40例接受外周血造血干细胞移植。患者GVHD预防方案包括CsA+甲氨蝶呤(MTX)+霉酚酸酯(MMF)38例,CsA+MMF+重组抗CD25人源化单克隆抗体34例,CsA+MTX 30例及其他方案9例。急性GVHD(aGVHD)和慢性GVHD(cGVHD)诊断参照西雅图标准^[8-9],患者移植后在植入的状态下分别存活至少30 d和100 d才可评估aGVHD与cGVHD。输注的单个核细胞中位数为 $10.31(3.71 \sim 69.20) \times 10^8/kg$,CD34⁺细胞中位数为 $4.71(0.47 \sim 19.42) \times 10^6/kg$ 。

4. 支持治疗:移植后予G-CSF至连续3 d $WBC > 1.0 \times 10^9/L$ 或连续2 d $ANC > 0.5 \times 10^9/L$;其他支持治疗包括预防感染、水化和碱化尿液、成分血输注等。CMV、EBV、细菌及真菌感染的定义、预防及处理参照文献^[10-14]。

5. 造血重建定义:ANC连续3 d $\geq 0.5 \times 10^9/L$ 的第1天为粒细胞植入时间。脱离血小板输注一周且 $PLT \geq 20 \times 10^9/L$ 的第1天为血小板植入时间。造血重建后,骨髓涂片细胞学示各系形态比例正常。完全嵌合:供受者血型不合,ABO血型为供者血型;供受者性别不同,G显带染色体核型分析为供者型;性别相同且ABO血型相合的进行PCR-短串联重复序列检测,供者细胞比例大于95%。

6. 随访:随访方式采用电话随访,主要随访患者移植后生存情况、血常规、GVHD发生情况及病

毒感染情况等。随访截至2015年12月31日,无一例患者失访,中位随访时间为19(1~107)个月。总生存(OS)期定义为从入组开始至因任何原因引起死亡的时间。

7. 统计学处理:采用SPSS 20.0软件进行数据分析。计数资料用例数和百分比表示,采用卡方检验及Fisher确切概率法。将可能发生PGF的危险因素纳入Cox回归模型进行单因素及多因素分析,其中进入和剔除变量的检验水准分别为0.05和0.1。生存曲线分析采用Kaplan-Meier法和Log-rank检验。所有统计检验均采用双侧检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 移植后总体特征:ANC中位植入时间为12(8~25)d,PLT中位植入时间为13(3~100)d。29例患者发生I~II级aGVHD,其中9例发生III~IV级aGVHD;截至随访终点有9例未达到cGVHD评估时间,余102例患者中共有34例发生了cGVHD,其中广泛型cGVHD仅4例。111例患者中,16例发生了PGF(14.4%),其中4例为原发性PGF(3.6%),12例为继发性PGF(10.8%)。

2. PGF患者及非PGF患者临床资料比较:见表1。以临床是否发生PGF进行分组,PGF组与非PGF组患者年龄、是否为血缘供者、供受者ABO血型是否相合、移植方式及移植前血清铁蛋白浓度(SF)比较差异有统计学意义(P 值均 < 0.05)。

3. 移植后发生PGF的危险因素分析:将上述差异有统计学意义的指标,即患者年龄、是否为血缘供者、供受者ABO血型是否相合、移植方式及移植前SF及临床上有重要意义的指标进行单因素分析,再进一步行多因素分析。结果显示,非血缘供者($HR = 2.656, 95\%CI 1.204 \sim 5.858, P = 0.016$)及移植前SF $> 1\ 000\ \mu\text{g/L}$ ($HR = 3.170, 95\%CI 1.400 \sim 7.180, P = 0.006$)是发生PGF的独立危险因素(表2)。

4. 移植后PGF患者与非PGF患者的转归:在16例移植后发生PGF的患者中,有6例死于感染,10例存活。95例未发生PGF的患者中16例死亡,79例存活。PGF患者OS率低于非PGF患者(62.5%对83.2%, $P = 0.056$)。

讨 论

PGF是allo-HSCT后一种严重的并发症,其发

表1 重型再生障碍性贫血(SAA)患者异基因造血干细胞移植后植入功能不良(PGF)与否临床特征及移植情况[例数(%)]

临床特征	非PGF组 (95例)	PGF组 (16例)	χ^2 值	P 值
患者年龄			3.877	0.049
≤20岁	49(51.6)	4(25.0)		
>20岁	46(48.4)	12(75.0)		
疾病类型			2.435	0.296
SAA	60(63.2)	13(81.2)		
SAA-PNH	5(5.3)	1(6.3)		
VSAA	30(31.5)	2(12.5)		
血清铁蛋白浓度			4.083	0.042
≤1 000 μg/L	61(64.2)	6(37.5)		
>1 000 μg/L	34(35.8)	10(62.5)		
是否为血缘供者			7.159	0.024
血缘	90(94.7)	5(55.6)		
非血缘	5(5.3)	4(44.4)		
供受者ABO血型是否相合			9.160	0.027
相合	65(68.4)	7(43.8)		
主要不合	11(11.6)	6(37.5)		
次要不合	14(14.7)	1(6.2)		
主次均不合	5(5.3)	2(12.5)		
HLA位点是否相合			1.143	0.767
全相合	35(36.8)	8(50.0)		
1个位点不合	5(5.3)	1(6.2)		
2个位点不合	9(9.5)	1(6.2)		
3个及以上不合	46(48.4)	6(37.6)		
供受者性别是否一致			0.180	0.444
一致	41(43.2)	6(37.5)		
不一致	54(56.8)	10(62.5)		
移植来源			0.017	0.552
骨髓+外周血	61(64.2)	10(62.5)		
外周血	34(35.8)	6(37.5)		
预处理方案			4.949	0.343
Cy+ATG	29(30.5)	8(50.0)		
Bu+Cy+ATG	20(21.1)	1(6.2)		
Flu+Cy+ATG	42(44.2)	6(37.6)		
Flu+Bu+Cy+ATG	2(2.1)	1(6.2)		
其他	2(2.1)	0		
GVHD预防方案			1.700	0.637
CsA+MTX	25(26.3)	5(31.2)		
CsA+MTX+MMF	32(33.7)	6(37.6)		
CsA+MMF+CD25	29(30.5)	5(31.2)		
其他	9(9.5)	0		
诊断至移植的间隔时间			3.416	0.059
≤6个月	59(62.1)	6(37.5)		
>6个月	36(37.9)	10(62.5)		
移植方式			7.303	0.026
同胞全相移植	32(33.7)	5(31.2)		
同胞不全相移植	58(61.0)	7(43.8)		
无关供者移植	5(5.3)	4(25.0)		
MNC回输量			0.430	0.353
≤10×10 ⁹ /kg	51(53.7)	10(62.5)		
>10×10 ⁹ /kg	44(46.3)	6(37.5)		
CD34 ⁺ 细胞回输量			1.261	0.198
≤5×10 ⁹ /kg	51(53.7)	11(68.8)		
>5×10 ⁹ /kg	44(46.3)	5(31.2)		
有无回输MSC			0.014	0.560
有	49(51.6)	8(50.0)		
无	46(48.4)	8(50.0)		

注:PNH:阵发性睡眠性血红蛋白尿症;VSAA:极重型再生障碍性贫血;Cy:环磷酰胺;ATG:抗胸腺细胞球蛋白;Bu:白消安;Flu:氟达拉滨;GVHD:移植物抗宿主病;CsA:环孢素A;MTX:甲氨蝶呤;MMF:霉酚酸酯;MNC:单个核细胞;MSC:间充质干细胞

病情、发病机制、临床特点、演变过程和预后转归仍不十分清楚。恶性血液疾病行 allo-HSCT 后 PGF 的发生率为 5%~27%^[15-16]。PGF 的发生机制尚不明确,目前研究结果显示,其发生机制主要有:移植过程中回输造血干细胞数量不足;预处理致骨髓造血基质细胞破坏、骨髓纤维化或骨髓抑制引起造血重建失败;移植后患者发生 GVHD、肝静脉闭塞症(HVOD)或病毒感染破坏血细胞^[5]。

在我们早期的一项 124 例血液恶性肿瘤患者 allo-HSCT 的回顾性研究中,PGF 的发生率为 12.1%,患者年龄、供受者 ABO 血型不合及移植后 CMV 感染是 PGF 发生的危险因素^[17]。Sun 等^[18]一项 464 例血液恶性肿瘤患者单倍体移植的回顾性研究中,原发性 PGF 的发生率仅为 5.6%,继发性 PGF 发生率为 0.4%,但多因素分析未发现 PGF 的危险因素。Alchalby 等^[19]一项 100 例的回顾性研究中,骨髓纤维化患者行 allo-HSCT 后 PGF 的发生率为 17%,患者年龄大于 20 岁及巨脾是 PGF 的独立危险因素。目前,尚未见仅对 AA 患者进行的研究。鉴于此,我们单纯收集了 111 例 SAA 患者进行了研究。本组患者 PGF 发生率为 14.4%,其中原发性 PGF 发生率为 3.6%,继发性 PGF 发生率为 10.8%,非血缘供者及移植前 SF > 1 000 μg/L 为发生 PGF 的危险因素。我们的早期研究^[17]中大多为同胞全相合移植,而 Sun 等^[18]的研究中为单倍型移植,本组病例同胞全相合移植占 33.3%(111 例中 37 例)。从 PGF 发生率上看,与文献^[17,19]接近,略高于 Sun 等^[18]的报道。原因可能在于:①病种不同,我们首次报道 SAA 患者移植后 PGF 的发生率,SAA 作为一种骨髓衰竭性疾病,相较其他疾病更易出现植入相关并发症,PGF 发生率可能更高;②移植方式不同,相较于同胞全相合移植,单倍型移植可能更容易出现 PGF。我们的研究提示 SAA 患者非亲缘移植与亲缘移植相比更易发生 PGF。Dominietto 等^[5]回顾性

分析了行 allo-HSCT 血液肿瘤患者 342 例,对比 67 例无关供者移植与 270 例同胞全相合移植,无关供者移植更难获得造血重建。尽管我们的研究并未得出亲缘移植中同胞全相合移植及单倍型移植与 PGF 的进一步关联,但在亲缘与非亲缘供者选择上对我们有一定的指导意义。

既往没有铁负荷状况对 PGF 影响的研究,但有少量文献提示去铁治疗与造血功能恢复之间有一定关联, Olivieri 等^[20]报道 1 例 allo-HSCT 后发生 PGF 的患者进行去铁治疗,除了预想中的血清铁水平下降外,患者血细胞逐渐恢复正常并摆脱了输血依赖。排除了病毒感染和骨髓抑制剂等原因,证实患者是因为去铁治疗获得了造血恢复。意大利的一项回顾性研究也表明去铁治疗可诱导移植后红系血细胞的增殖^[21]。因此我们观察移植前 SF 对 PGF 的影响,结果表明移植前 SF 是 SAA 移植后发生 PGF 的危险因素,提示对移植前 SF > 1 000 μg/L 的患者,积极的去铁治疗可能会促进造血恢复。

有早期研究表明,供受者血型是否相合与植入不良并无必然关系。与供受者 ABO 血型相合移植相比,供受者 ABO 血型不合移植有相似的总体生存, GVHD 发生率及 CMV 感染率也没有明显差异。尽管如此,供受者血型不合患者移植后更容易发生免疫相关溶血和红系造血细胞恢复延迟^[22-24]。现有研究表明,供受者 ABO 血型不合是 PGF 发生的独立危险因素,且供受者 ABO 血型主要不合及主次均不合发生 PGF 的危险程度更高^[17]。本研究 PGF 组与非 PGF 组患者供受者 ABO 血型不合分布不同,但单因素多因素分析并未显示其是 PGF 的潜在危险因素。

患者发生 PGF 预后较差,是现阶段行 allo-HSCT 后患者需面临的一大难题。本组患者 PGF 组 OS 率有低于非 PGF 组的趋势($P = 0.056$),而 Sun 等^[18]在 464 例血液系统恶性疾病行

表 2 重型再生障碍性贫血异基因造血干细胞移植后植入功能不良的影响因素分析

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(≤20岁/>20岁)	2.319(0.747~7.202)	0.146		
是否为血缘供者	5.356(1.848~15.519)	0.002	2.656(1.204~5.858)	0.016
供受者 ABO 血型是否相合(全相合/主要不合/次要不合/主次均不合)	1.252(0.787~1.993)	0.343		
移植前血清铁蛋白浓度(≤1 000 μg/L/>1 000 μg/L)	3.798(1.368~10.548)	0.010	3.170(1.400~7.180)	0.006
诊断至移植的间隔时间(≤6个月/>6个月)	2.634(0.955~7.263)	0.061		
移植方式(同胞全相合移植/同胞不全相合移植/无关供者移植)	1.182(0.876~3.749)	0.109		

allo-HSCT 的研究中, PGF 患者 OS 率明显低于非 PGF 患者 ($P < 0.001$)。对于由 CMV/EBV 感染引起或对 G-CSF 和(或)TPO 敏感的 PGF 患者,有望通过抗感染及支持治疗获得造血重建^[25-26]。若 PGF 持续不能改善,则其预后极差,多致严重感染或器官衰竭。近几年来一些研究表明,回输供者 CD34⁺细胞成为新兴的治疗 PGF 的有效措施^[16,27-28]。但是,对于无关供者移植,此举疗效甚微。且基于本研究结果,无关供者移植较其他移植方式更易发生 PGF,因此在供者选择上需更谨慎。

我们的研究仍存在一些局限。首先,这是一个回顾性研究,受样本量局限,PGF 的发生率较低,我们并没有区分原发性和继发性 PGF。同样,由于样本量的原因,也很难探究不同移植方式与 PGF 发生率的关系;其次,移植过程中造血干细胞来源、预处理方案、GVHD 预防方案不尽相同,虽然这些因素在我们的研究中并不是 PGF 的明确危险因素,但仍可能会对其他因素造成干扰,因此我们在今后研究中仍需进一步收集数据继续扩大样本量同时积极开展多中心随机对照研究来验证本研究结论。

参考文献

- [1] 中华医学会血液学分会红细胞疾病(贫血)学组. 再生障碍性贫血诊断与治疗中国专家共识(2017年版)[J]. 中华血液学杂志, 2017, 38(1): 1-5. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2017.01.001.
- [2] Georges GE, Storb R. Hematopoietic stem cell transplantation for acquired aplastic anemia[J]. Curr Opin Hematol, 2016, 23(6):495-500. DOI: 10.1097/MOH.0000000000000281.
- [3] Bacigalupo A, Giammarco S, Sica S. Bone marrow transplantation versus immunosuppressive therapy in patients with acquired severe aplastic anemia[J]. Int J Hematol, 2016, 104(2): 168-174. DOI: 10.1007/s12185-016-2037-8.
- [4] Remberger M, Watz E, Ringdén O, et al. Major ABO blood group mismatch increases the risk for graft failure after unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2007, 13(6):675-682. DOI: 10.1016/j.bbmt.2007.01.084.
- [5] Dominiotto A, Raiola AM, van Lint MT, et al. Factors influencing haematological recovery after allogeneic haemopoietic stem cell transplants: graft-versus-host disease, donor type, cytomegalovirus infections and cell dose[J]. Br J Haematol, 2001, 112(1): 219-227.
- [6] 刘晓丹, 范志平, 彭延文, 等. 第三方骨髓间充质干细胞治疗异基因造血干细胞移植后继发性植入功能不良的疗效及安全性[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(2): 98-102. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.02.007.
- [7] Kong Y, Chang YJ, Wang YZ, et al. Association of an impaired bone marrow microenvironment with secondary poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2013, 19(10):1465-1473. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.07.014.
- [8] Shulman HM, Sullivan KM, Weiden PL, et al. Chronic graft-versus-host syndrome in man. A long-term clinicopathologic study of 20 Seattle patients[J]. Am J Med, 1980, 69(2):204-217.
- [9] Przepiorka D, Weisdorf D, Martin P, et al. 1994 Consensus Conference on Acute GVHD Grading[J]. Bone Marrow Transplant, 1995, 15(6): 825-828.
- [10] Ljungman P, Griffiths P, Paya C. Definitions of cytomegalovirus infection and disease in transplant recipients[J]. Clin Infect Dis, 2002, 34(8):1094-1097. DOI: 10.1086/339329.
- [11] 罗小华, 常英军, 霍明瑞, 等. 同胞HLA全相合骨髓和外周血造血干细胞混合移植后血液病患者CMV特异性T细胞免疫重建规律[J]. 中华血液学杂志, 2012, 33(8): 605-609. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2012.08.004.
- [12] Styczynski J, Reusser P, Einsele H, et al. Management of HSV, VZV and EBV infections in patients with hematological malignancies and after SCT: guidelines from the Second European Conference on Infections in Leukemia[J]. Bone Marrow Transplant, 2009, 43(10):757-770. DOI: 10.1038/bmt.2008.386.
- [13] 韩婷婷, 许兰平, 刘代红, 等. 异基因造血干细胞移植后EB病毒感染情况分析[J]. 中华血液学杂志, 2013, 34(8): 651-654. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2013.08.002.
- [14] Xiao Y, Song J, Jiang Z, et al. Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Int J Med Sci, 2014, 11(6):652-657. DOI: 10.7150/ijms.6337.
- [15] Lee KH, Lee JH, Choi SJ, et al. Failure of trilineage blood cell reconstitution after initial neutrophil engraftment in patients undergoing allogeneic hematopoietic cell transplantation - frequency and outcomes[J]. Bone Marrow Transplant, 2004, 33(7): 729-734.
- [16] Larocca A, Piaggio G, Podestà M, et al. Boost of CD34⁺-selected peripheral blood cells without further conditioning in patients with poor graft function following allogeneic stem cell transplantation[J]. Haematologica, 2006, 91(7):935-940.
- [17] Xiao Y, Song J, Jiang Z, et al. Risk-factor analysis of poor graft function after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation[J]. Int J Med Sci, 2014, 11(6):652-657. DOI: 10.7150/ijms.6337.
- [18] Sun YQ, He GL, Chang YJ, et al. The incidence, risk factors, and outcomes of primary poor graft function after unmanipulated haploidentical stem cell transplantation[J]. Ann Hematol, 2015, 94(10): 1699-1705. DOI: 10.1007/s00277-015-2440-x.
- [19] Alchalby H, Yunus DR, Zabelina T, et al. Incidence and risk factors of poor graft function after allogeneic stem cell transplantation for myelofibrosis[J]. Bone Marrow Transplant, 2016, 51(9):1223-1227. DOI: 10.1038/bmt.2016.98.
- [20] Olivieri J, Mancini G, Goteri G, et al. Reversal of poor graft

function with iron-chelating therapy after allogeneic transplantation for severe aplastic anemia [J]. *Leuk Lymphoma*, 2016, 57 (4):965-968. DOI: 10.3109/10428194.2015.1085530.

[21] Visani G, Guiducci B, Giardini C, et al. Deferasirox improves hematopoiesis after allogeneic hematopoietic SCT [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49 (4):585- 587. DOI: 10.1038/bmt.2013.213.

[22] 鲍立, 黄晓军, 刘开彦, 等. ABO血型不合对异基因造血干细胞移植的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2005, 37(2): 126-129.

[23] Benjamin RJ, Connors JM, McGurk S, et al. Prolonged erythroid aplasia after major ABO-mismatched transplantation for chronic myelogenous leukemia [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 1998,4(3):151-156. DOI: 10.1053/bbmt.1998.v4.pm9923413.

[24] Rowley SD, Liang PS, Ulz L. Transplantation of ABO-incompatible bone marrow and peripheral blood stem cell components [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2000, 26 (7):749- 757. DOI: 10.1038/sj.bmt.1702572.

[25] Poon LM, Di SA, Popat U, et al. Romiplostim for delayed platelet recovery and secondary thrombocytopenia following allogeneic stem cell transplantation [J]. *Am J Blood Res*, 2013, 3(3): 260-264.

[26] Bittencourt H, Rocha V, Filion A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation: 3 days of G-CSF identifies long-term responders [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2005, 36 (5):431- 435. DOI: 10.1038/sj.bmt.1705072.

[27] Klyuchnikov E, El-Cheikh J, Sputtek A, et al. CD34(+)-selected stem cell boost without further conditioning for poor graft function after allogeneic stem cell transplantation in patients with hematological malignancies [J]. *Biol Blood Marrow Transplant*, 2014, 20(3):382-386. DOI: 10.1016/j.bbmt.2013.11.034.

[28] Askaa B, Fischer-Nielsen A, Vindeløv L, et al. Treatment of poor graft function after allogeneic hematopoietic cell transplantation with a booster of CD34-selected cells infused without conditioning [J]. *Bone Marrow Transplant*, 2014, 49 (5):720- 721. DOI: 10.1038/bmt.2014.5.

(收稿日期:2017-01-16)

(本文编辑:刘爽)

《中华血液学杂志》第九届编辑委员会委员名单

- 顾 问 曹雪涛 陈赛娟 阮长耿
- 名誉总编辑 王建祥
- 总 编 辑 黄晓军
- 副总编辑 胡 豫 马 军 邵宗鸿 沈志祥 吴德沛 肖志坚 张凤奎
- 编辑委员(按汉语拼音排序) 艾辉胜 秘营昌 常英军 陈 虎 陈方平 陈芳源 陈国安 陈国强
 陈洁平 陈苏宁 陈协群 陈元仲 程 涛 董文革 方美云 冯建明 付 蓉 高春记
 高子芬 韩明哲 侯 健 侯 明 胡 豫 胡灯明 胡建达 黄 河 黄慧强 黄晓军
 纪春岩 江 明 江 倩 金 洁 克晓燕 赖永榕 李 娟 李 薇 李 晓 李 艳
 李建勇 李军民 李扬秋 李玉明 梁爱斌 刘 红 刘 林 刘 霆 刘代红 刘开彦
 刘启发 刘卓刚 罗建民 马 军 牛 挺 裴雪涛 彭 军 邱录贵 任汉云 邵宗鸿
 沈志祥 石远凯 宋永平 孙自敏 王 椿 王 敏 王 欣 王季石 王健民 王景文
 王学锋 魏旭东 吴德沛 肖志坚 徐 卫 徐开林 杨林花 杨仁池 于 力 张 梅
 张 曦 张凤奎 张广森 张连生 张晓辉 赵洪国 赵维莅 赵永强 郑以州 周 晋
 周道斌 周剑峰 朱 军 竺晓凡
- 通讯编委(按汉语拼音排序) 白 海 常春康 崔久崑 杜 欣 冯四洲 韩 冰 韩艳秋 胡 炯
 贾永前 姜尔烈 李 剑 刘 兵 刘 澎 钱文斌 邱 林 汝 昆 施 均 宋玉琴
 孙春艳 唐晓文 佟红艳 王 迎 王 昱 王宏伟 魏 辉 吴 彤 肖 扬 许兰平
 俞文娟 张 磊 张翼鹭 郑国光 庄俊玲